Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses Berlin-Tempelhof

Dirig. Arzt: Priv.-Doz. Dr. med. Claus Jürgen Lüders

Histologische und quantitative karyometrische Untersuchungen der Nierentubulusepithelien nach akuter Arsenobenzolvergiftung der Ratte

- Karyometrie und Häufigkeitsanalyse der Kernvolumina der Hauptstücke nach Vergiftung, bei Wiedererholung und Regeneration -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Bürgel

aus Kriensdorf (Sudetenland)

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0038

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses Berlin-Tempelhof

Dirig. Arzt: Priv.-Doz. Dr. med. Claus Jürgen Lüders

Histologische und quantitative karyometrische Untersuchungen der Nierentubulusepithelien nach akuter Arsenobenzolvergiftung der Ratte

- Karyometrie und Häufigkeitsanalyse der Kernvolumina der Hauptstücke nach Vergiftung, bei Wiedererholung und Regeneration -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Bürgel

aus Kriensdorf (Sudetenland)

Referent: Priv.-Doz.Dr.med. Claus Jürgen L ü d e r s

Korreferent: Professor Dr. S t o l p m a n n

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 23. 5. 73

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B.	VERSUCHSANORDNUNG UND METHODIK	3
	1. Tierversuch	3
	2. Kernflächenmessungen	4
	3. Mitosenzählung	6
	4. Häufigkeitsanalyse der Kernvolumenverteilungskurven	6
C.	HISTOMORPHOLOGIE DER ARSENOBENZOLVERGIFTUNG	9
D.	KARYOMETRIE UND HÄUFIGKEITSANALYSE	19
E.	BESPRECHUNG DER BEFUNDE	21
	I. Morphologische Befunde	21
	1. Morphologie der Schädigung	21
	a) Koagulationsnekrosen	22
	b) Vakuoläre Degeneration	23
	c) Dehydratation	25
	2. Wiedererholung	26
	3. Regeneration	29
	II. Kurveninterpretation	32
F.	ZUSAMMENFASSUNG	4o
G.	ABBILDUNGEN UND TABELLEN	44
H.	LITERATURVERZEICHNIS	62

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Verhalten des Nierentubulusepithels, seine Schädigung und Restitution wurde im Tierexperiment an der Ratte nach Erzeugung einer Niereni schämie oder durch Vergiftung in zahlreichen Arbeiten mit verschiedener Methodik untersucht. Als Beispiel der toxischen Schädigung diente vor allem die Sublimatvergiftung (STAEMMLER (61), LAPP u.SCHAFFE (46), KRIZ (44), MÖLBERT, HUHN u.BÜCHNER (52), NOLTENIUS, SCHELLHAS u. OEHLERT (54)).
Die Schädigung und Restitution nach vorübergehender Ischämie wurde eingehend von CAIN u. FAZEKAS (15,16,17) studiert.

Die quantitative Bemessung reparativer und regeneratorischer Veränderungen erfolgte für die Sublimatvergiftung durch DNS-Markierung synthetisierender Zellkerne mittels histo-autoradiographischer Methoden (NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54), HÜBNER u.KEMPF (39)). Demgegenüber sind von CAIN, FAZEKAS u.ROSS (17) für die ischämischen Nierentubulusveränderungen quantitative Untersuchungen durch Kernflächenmessungen und anschließende Häufigkeitsanalyse nach DAEVES u.BECKEL (23) durchgeführt worden, die sich auf eine Korrelation von Kernvolumen und chromosomaler Ploidiestufe einerseits (JACOBJ (4o), CLARA (2o), HERTWIG (34), GEITLER (28), KRANTZ (43), GRUNDMANN u.BACH (32)) und Kernvolumen und Funktionszustand andererseits stützen (HERTWIG (33), MEYER (51), BUCHER u.GAILLOUD (9), GRUNDMANN u.BACH (32), CAIN, FAZEKAS u.ROSS (17), POLSTER (57)). Angeregt durch die Untersuchungen von CAIN u.Mitarb. (17) war beabsichtigt, im Vergleich zum ischämischen Schaden mit dieser Methodik das Verhalten der Tubuluszellkerne nach einer toxischen Schädigung quantitativ zu erfassen. Als Beispiel einer toxischen Nierenschädigung wählten wir die Arsenobenzolvergiftung der Ratte, da sich dieses Modell in einer vorangegangenen Untersuchung (MATTHES, 49) als gut reproduzierbar

mit konstantem morphologischem Erscheinungsbild erwiesen hat und gegenüber der vergleichbaren Sublimatschädigung eine geringere Neigung zur Verkalkung der Tubulusnekrosen aufweist. In Abweichung von der CAIN'schen Versuchsanordnung erschien es zweckmäßig, zur Beurteilung der Dynamik der Kernveränderungen die Kernmessungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Vergiftung durchzuführen.

Die Zielsetzung der Arbeit besteht darin, das Verhalten der Nierenepithelien in den verschiedenen Phasen der Schädigung und Restitution mit ihren reparatorischen und regeneratorischen Phänomenen in den beteiligten Zonen am Hauptstückepithel exakt morphologisch zu erfassen. Zugleich soll versucht werden, morphologisch differenzierbare funktionelle und chromosomale Kernzustandsbilder zu korrelieren mit Kernvolumenkollektiven, die durch Häufigkeitsanalyse von Kernvolumenverteilungskurven zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Vergiftung ermittelt wurden. Dieses Verfahren ermöglicht annähernd eine quantitative Beschreibung des Verhaltens der morphologisch differenzierten Kerngruppen und dient damit einem besseren Verständnis des zeitlichen Ablaufes reparatorischer und regeneratorischer Vorgänge am Nierenparenchym. Darüber hinaus soll versucht werden, die mit DNS-Markierung gewonnenen quantitativen Versuchsergebnisse bei der Sublimatvergiftung (NOLTENIUS, SCHELLHAS u. OEHLERT; HÜBNER u.KEMPF) vergleichend zu ergänzen.

B. VERSUCHSANORDNUNG UND METHODIK

1. Tierversuch

8o jungen weiblichen Wistarratten mit einem Körpergewicht von ca. loo bis 12o g wurden 1 mg/g Körpergewicht Neosalvarsan in der vorgeschriebenen Verdünnung subkutan in die Bauchhaut gespritzt. Nahrungsmittel- und Wasserzufuhr der Tiere waren unbegrenzt.
Die Tötung der Tiere wurde zeitlich und anteilsmäßig wie folgt durchgeführt:

Nach	12 h	3 Tiere
	24 h	4 "
	36 h	4 "
	48 h	lo "
	2,5 d	8 "
	3 d	6 "
	3,5 d	5 "
	4 d	5 "
	5 d	3 "
	7 d	4 "

Die Tötung erfolgte jeweils durch Nackenschlag mit anschließender Eröffnung der Carotiden. Nach dem Ausbluten wurden beide Nieren entnommen und halbiert in 4 %igem Formalin fixiert. Die Zeitdauer von der Tötung der Tiere bis zum Beginn der Fixation überschritt niemals 5 Minuten.

Die 5 unvergifteten Kontrolltiere wurden in gleicher Weise an 5 verschiedenen Tagen getötet.

28 der 8o vergifteten Tiere gingen ganz überwiegend in dem Zeitraum von 36 h bis 4,5 d ein.

Die formalinfixierten Nieren der getöteten Tiere wurden in folgender Weise verarbeitet: Paraffineinbettung, Anfertigung ca. 5 μ dicker Schnitte, jeweils H.E.-Färbung und PAS-Reaktion.

2. Kernflächenmessungen

Zur Bestimmung der Zellkernflächen in den Schnitten wurde ein Mikroplanimeter benutzt, der nach einem von CASPERSSON (19) beschriebenen Prinzip gebaut wurde (Abb. 12).

Das Prinzip dieses Gerätes besteht darin, daß mit einer verschiebbaren zwischen Objekt und Bildebene eines Mikroskopes geschalteten Linse das reelle Bild so verschoben werden kann, daß ein Zellkern bei Betrachtung durch ein Okular von dessen Fadenkreuz umfahren wird. Auf dem an die verschiebbare Linse fest montierten Flächenkompensations-Planimeter können die Flächeneinheiten abgelesen werden.

Für den Aufbau des Mikroplanimeters benutzten wir ein Mikroskop der Firma "Zeiss-Winkel", ein Ott-Kompensations-Polarplanimeter und eine von der Firma "Astro-Gesellschaft", Berlin, angefertigte Verschiebelinse mit einer Brechkraft von o,2 dptr. Linse und Planimeter wurden von der Firma "Willy Lummert", Berlin, aneinandermontiert.+

Die Verschiebung V durch die Zwischenlinse wurde nach der Formel

$$V = \frac{f \times p}{t}$$ berechnet.

Dabei bedeuten:

p = durch Objektiv vergrößertes Objekt in der Bildebene

f = Brennweite der Schiebelinse (= 5ooo mm)

t = Abstand Schiebelinse zu Bildebene (= loo mm)

Die Messungen wurden mit Ölimmersion loo X und Okular 25x entsprechend einer 25oo-fachen Vergrößerung durchgeführt.

Fahrstab und Polarm des Kompensations-Polarplanimeters wurden so eingestellt, daß eine Noniuseinheit einer von der Linse umfahrenen Fläche von 5 mm^2 entsprach. Bei dieser

---

+ Die Astro-Gesellschaft beriet uns bei optischen Problemen.

Einstellung ergab sich nach zweimaligem Umfahren der zu messenden Zellkernfläche durch Division der abgelesenen Noniuseinheiten durch den Faktor 1o die zahlenmäßige Flächengröße in μ^2.
Um allzu große Fehler bei der Bestimmung der Kernvolumina aus den Kernflächen zu vermeiden, wurden einmal möglichst nur solche Kerne gemessen, deren größter Umfang beim Spiel mit der Mikrometerschraube als zwischen beiden Schnittebenen liegend zu erkennen war und die zum andern eine annähernd kreisförmige Schnittfläche besaßen.
Aus den Kernflächen wurden später mit Hilfe eines Elektronenrechners die Kernvolumina errechnet.+

Gemessen wurden:

1. Bei unvergifteten Tieren

	Str. labyrinthicum (15o je Tier)	45o Kerne
	Str. subcorticale (15o je Tier)	45o Kerne

2. Bei vergifteten Tieren

1. Tag	Str. subcorticale (15o je Tier)	45o Kerne
2. Tag	Str. subcorticale (2oo je Tier)	6oo Kerne
	Str. labyrinthicum (15o je Tier)	45o Kerne
3. Tag	Str. subcorticale (17o je Tier)	51o Kerne
7. Tag	Str. subcorticale (15o je Tier)	45o Kerne

+ Für die Bereitstellung des Rechners und die Programmierung danken wir Prof.Grüsser und Frau Gathe vom Physiologischen Institut der FU Berlin.

3. Mitosenzählung

Bei einer Vergrößerung von 400x wurden pro Tier im Str. subcorticale und Str. labyrinthicum getrennt je 100 Gesichtsfelder ausgezählt.
Dies geschah mit Schnitten von jeweils 3 Tieren am 1., 2., 3., 4. und 5. Tag nach der Vergiftung. Für den jeweiligen Tag wurden dann die für die einzelnen Tiere und Nephronabschnitte ermittelten Mitosezahlen addiert, so daß die in der Tabelle I angegebenen Zahlen der Mitosesumme von 3 Tieren entsprechen.
In die Zählung wurden sämtliche Mitosestadien einbezogen mit Ausnahme der fraglichen Prophasen mit erhaltener Kernmembran.

4. Häufigkeitsanalyse der Kernvolumenverteilungskurven +

Die Meßwerte wurden nach einer von DAEVES u. BECKEL (23) angegebenen Methode statistisch bearbeitet. Dabei wurden jeweils die errechneten Kernvolumina des Str. subcorticale am 1., 2., 3. und 7. Tage nach der Vergiftung sowie von den Kontrolltieren gesondert ausgewertet. Das gleiche geschah mit den Meßwerten des Str. labyrinthicum der Kontrolltiere und der zwei Tage nach der Vergiftung getöteten Tiere. Auf die Bedeutung des Merkmals Kernvolumen, das zur statistischen Auswertung allein herangezogen wird, für die Interpretation biologischer Vorgänge und Zustände des Kernes selbst und der Zelle wird später eingegangen.
Grundsätzlich wurde mit den Meßwerten einer Zone zu einem der oben genannten Zeitpunkte in folgender Weise verfahren: Einzelmeßwerte wurden zunächst in Merkmalsklassen zusammengefaßt. Die in der statistischen Auswertung verwendeten Häufigkeiten - Anzahl der Meßwerte innerhalb einer Merkmalsklasse - wurden mit dem "gleitenden Durchschnitt" gewonnen und in Häufigkeitsprozente umgerechnet.

+ Herrn Prof.Dr.Dr.G. Fuchs, Direktor des Institutes für mediz.Statistik und Dokumentation der FU Berlin sei für die Beratung in statistischen Fragen gedankt.

Die Merkmalsklassengrenzen bilden gleichgroße Differenzen der Logarithmen der Kernvolumina, d.h., jede Merkmalsklasse ist in Bezug auf ihren logarithmischen Zahlenwert gleichgroß. Betrachtet man jedoch die zugehörigen numerischen Volumenwerte, so nimmt die Klassenbreite, der Abstand der Merkmalsklassengrenzwerte, kontinuierlich zu. In unserer Merkmalsskala werden Reihen jeweils verdoppelter Volumenwerte - also geometrische Reihen - gleichabständig abgebildet. Die Forderung nach einer Merkmalsklasseneinteilung mit diesen Eigenschaften wurde erstmals von HINTZSCHE erhoben. Er vertrat die Ansicht, daß die einer fortschreitenden Verdoppelung der Chromosomensätze parallelgehende Verdoppelung des Volumens biologisch jeweils ein gleichwertiger Schritt sei und deshalb auch jeweils durch gleiche Abstände der von diesen Kernen gebildeten Kollektive auf der Merkmalsskala dargestellt werden müßte.

Grundsätzlich ein gleichartiges Vorgehen bei der Merkmalsklassenteilung finden wir bei BUCHER u. GATTIKER (lo), sowie bei POLSTER (57) vor. Da CAIN, FAZEKAS u. ROSS (17) für ihre grafische Darstellung der Kernflächen in der postischämischen Niere die Logarithmen numerisch gleichabständiger Merkmalsklassenbreiten verwendeten, lassen sich die Ergebnisse nicht miteinander vergleichen.

Trägt man die Häufigkeitsprozente dieser Merkmalsklassen in ein Koordinatensystem mit linear geteilter Ordinate, so erhält man bei Vorliegen einer einheitlichen GAUß'schen Verteilung eine Glockenkurve, während bei einer Mischverteilung eine mehrgipfelige Verteilungskurve entstehen würde. Im letzten Fall könnte man durch Einzeichnen der die Mischverteilung zusammensetzenden Einzelverteilungen (Glockenkurve), deren Lage und Größe ermitteln, wobei die Summe der planimetrierten Flächen der Einzelkurven der Gesamtfläche entsprechen müßte.

In den Abb. 15 bis 21 verwendeten wir das sog. Häufigkeitspapier von BECKEL - es entspricht der unteren Hälfte des gebräuchlichen Wahrscheinlichkeitspapiers - , dessen Ordinate so geteilt ist, daß GAUß'sche Normalverteilungen sich nicht in Glockenkurven, sondern in Form einer Hyperbel abbilden. Dieser Umstand erleichtert die Analyse einer mehrgipfeligen Häufigkeitsverteilungskurve in die einzelnen Normalverteilungen (DAEVES u. BECKEL (23), KUHLENKAMPFF u.KOLB (45), KOHAUT (42)).

Mit Hilfe dieser Methode, nämlich einer Analyse der Häufigkeitsverteilungskurven der Kernvolumina an verschiedenen Tagen nach der Vergiftung im Vergleich zu denen der Kontrolltiere wird versucht, die Schädigung, Wiedererholung und Regeneration der Nierenhauptstücke durch Zuordnung von morphologischen Kernäquivalenten zu Kernvolumenkollektiven annäherungsweise quantitativ zu erfassen.

Einschränkend sei bemerkt, daß die Prozentangaben nicht absolut betrachtet werden können. Jedoch berechtigt z.B. der Vergleich des Anteils eines bestimmten Kollektives zu verschiedenen Zeitpunkten zu der Feststellung einer ansteigenden oder abfallenden Tendenz. Die vorgenannte Relativierung gründet sich auf die Notwendigkeit, nur annähernd kreisförmige Kernschnittflächen für die Messungen zu verwenden (s.S. 5). Gerade bei geschädigten oder besonders belasteten Zellkernen macht die damit häufig verbundene Kernpolymorphie eine exakte Volumenbestimmung unmöglich.

C. HISTOMORPHOLOGIE DER ARSENOBENZOLVERGIFTUNG

Vergiftung nach 12^{h}

Stratum labyrinthicum

a) Hauptstücke:

Bereits in der Übersicht lassen sich 3 verschiedene Formen der Schädigung abgrenzen, die von Tier zu Tier abhängig von der Intensität der Schädigung anteilsmäßig differieren und stellenweise ineinander übergehen (Abb. 1 u. 1 a).
Ein Teil der Nephren zeigt eine vollständige Koagulationsnekrose des Hauptstückepithels, überwiegend mit Verlust der Kerne, selten mit eingeschlossenen Kerntrümmern. Bei PAS-Reaktion ist oft an Stelle des Bürstensaums ein PAS-positiver Streifen abgrenzbar. Das nekrotische Epithel ist häufig abgeschilfert, seltener verkalkt.

Die zweite, graduell offenbar schwächere Schädigung betrifft die Nephren mit einer hochgradigen Schwellung und Vakuolisierung des Zytoplasmas. Die Vakuolen sind unregelmäßig lokalisiert, teils basal, teils apikal oder perinukleär, mit fließenden Übergängen zu einer kompletten blasigen Umwandlung des Zytoplasmas. Kernstruktur verdichtet, teils erhalten mit abgrenzbaren Nukleoli, teils pyknotisch und leicht deformiert. In einigen Tubuli finden sich Epithelien mit stärkster Vakuolisation und Zerreißung der Zellmembran neben bandförmig angeordneten Koagulationsnekrosen.

Den beiden vorgenannten Schädigungsformen stehen Nephren gegenüber mit Hauptstückepithelien, deren Struktur erhalten ist. Das Zytoplasma erscheint verdichtet, Streifen-

zeichnung überwiegend erkennbar, Bürstensaum verbreitert. Die Kernstruktur ist gleichfalls dichter. In einigen Tubuli Auftreten PAS-positiver Tropfen im Kuppenbereich der Zellen oder auch kleine vakuoläre Aufhellungen des apikalen oder perinukleären Zytoplasmas.

b) Mittelstücke

Epithelien überwiegend erhalten. In der Lichtung nicht selten homogene PAS-positive Zylinder. In ihrer Nachbarschaft zeigt das Epithel kleine Vakuolen und verdichtete Kerne.

c) Glomerula

Außer einer leichten Aufquellung des Mesangiums keine lichtoptisch faßbaren krankhaften Veränderungen. Kapselräume an einigen Glomerula leicht erweitert und selten desquamierte Deckzellen enthaltend. Keine Eiweißgerinnsel.

Stratum subcorticale

a) Hauptstücke

Die im Stratum labyrinthicum geschilderte, in 3 Formen auftretende, graduell abgestufte Schädigung wiederholt sich im Prinzip in dieser Zone (Abb. 2 u. 2 a). Dabei sind die nekrotisierten Hauptstücke teilweise durch verbackene, proximale, abgeschwemmte nekrotische Epithelzylinder ausgestopft. Das nekrotisierte Epithel ist bandförmig abgeflacht von den Zylindern abgrenzbar. Die Nekrosen sind im distalen Anteil der geraden Hauptstücke seltener (Abb. 2). Die vakuolige Degeneration ist im oberen Anteil der geraden Hauptstücke häufiger lokalisiert und graduell gegenüber der gleichen Schädigung am proximalen Hauptstück stärker ausgeprägt, oft mit

Zerreißung der blasig aufgetriebenen Zellmembran und kombiniert mit einer partiellen Koagulation des Zytoplasmas. Kerne entsprechend häufiger pyknotisch und deformiert (Abb. 2 a). Die Hauptstücke mit mehr oder minder gut erhaltenen Strukturen finden sich fast ausschließlich in den distalen Anteilen des Stratum subcorticale. Das Epithel zeigt auch hier unterschiedlich große meist basal angeordnete Vakuolen und verdichtete Kerne.

b) Mittelstücke

Durchgehend erhaltene Strukturen mit unterschiedlich starker Zytoplasmavakuolisierung und mit erheblicher Schwellung des Epithels, oft ohne erkennbare Lichtung, seltener mit schmalen, homogenen PAS-positiven Zylindern.

Zona intermedia

Erhaltene Zell- und Kernstrukturen, oft mit leichter Zytoplasmavakuolisierung. In dünnen Schleifenteilen hier und da abgeschwemmte nekrotische Epithelien, einzeln und zu Zylindern verdichtet, dagegen im aufsteigenden Schenkel mehr homogene PAS-positive Zylinder.

Schädigung nach 24^{h}

Stratum labyrinthicum

a) Die Veränderungen entsprechen hinsichtlich ihrer Form denen der Schädigung nach 12^{h}. Bei starker Vakuolisierung und blasiger Entartung des Epithels sind die Zell-

membranen eingerissen und apikale Teile des Zytoplasmas abgeschwemmt. Kerne hier meist stark pyknotisch und verformt.

b) Mittelstücke

Keine wesentliche Veränderung gegenüber der Schädigung nach 12^h.

Stratum subcorticale

a) Hauptstücke

Die Masse der geraden Hauptstückepithelien ist im proximalen Anteil dieser Zone nekrotisch. Das Lumen ist durch abgeschwemmte nekrotische Epithelzylinder verlegt. Diese Zone imponiert als eine breite Barriere (Abb. 3). Auch Hauptstücke mit vakuoliger Degeneration enthalten Epithelzylinder. Im distalen Anteil wiederum zahlreiche, gut erhaltene Hauptstücke mit nur geringer Vakuolenbildung im Zytoplasma.

Schädigung nach 36^h

Stratum labyrinthicum

Bei einem Tier besonders ausgedehnte Nekrosen des Hauptstückepithels mit sekundärer Verkalkung, Desquamation und Zusammensinterung. In blasig degenerierten und in den wenig geschädigten Hauptstückepithelien, stellenweise mitoseartige Kernformen, vermutlich sog. Pyknomitosen. Kerne in vakuolisierten Hauptstückepithelien gegenüber den 24^h-Tieren aufgelockert und vergrößert.

Stratum subcorticale

Verteilung und Grad der Schädigung unverändert. Auch hier, besonders an vakuolig degenerierten Zellen, vereinzelt mitoseartige Kernstrukturen verbunden mit Kernpyknose. Andere Zellkerne sind deutlich, aber unterschiedlich stark vergrößert und aufgehellt.

Zona intermedia

Über feiner Zytoplasmavakuolen vergrößerte, locker strukturierte Kerne und vereinzelt Mitosen.

Schädigung nach 48^{h}

Stratum labyrinthicum

a) Hauptstücke

Unter den 3 für die Vortage kennzeichnenden Schädigungsformen der Hauptstückepithelien tritt die vakuolär-blasige Degeneration zurück, wobei in einigen Tubuli solche Zellen sekundär der Nekrose und Desquamation anheimgefallen sind, während in anderen offenbar eine Restitution mit Rückbildung der Vakuolen eingetreten ist. Die erhalten gebliebenen Hauptstücke zeigen durchweg ein stark geschwollenes Zytoplasma, häufig mit kleinen Vakuolen und mit größeren hyalinen Tropfen (Abb. 4). Kerne gleichfalls vergrößert. Mitosen in solchen Zellen häufig (Abb. 4), seltener in blasig degenerierten Zellen.

Stratum subcorticale

Im proximalen Anteil dieser Zone wird das Bild durch eine Barriere abgeschwemmter nekrotischer Epithelzylinder beherrscht (Abb. 3). Die ortsständigen Hauptstückepithelien sind in einigen Tubuli der Koagulationsnekrose anheimge-

fallen, in anderen vakuolig degeneriert; in einigen Tubuli zwischen zentralen Zylindern und der Basalmembran abgeplattete und verformte, locker strukturierte, fast nackte Kerne, die offenbar von zuvor blasig degenerierten, ihres Zytoplasmas weitgehend verlustig gegangenen Zellen stammen. Mitosen nicht selten, auch in Nachbarschaft von Zylindern auffindbar, im ganzen jedoch weniger als im Stratum labyrinthicum. Auch in gut erhaltenen Hauptstückepithelien des distalen Abschnittes dieser Zone zeigen sich gehäuft Mitosen. Die Kerne sind hier vergrößert und aufgehellt mit deutlichen, oft vermehrten Nukleoli.

Gefäße

An kleinen Arterien und Arteriolen im Stratum labyrinthicum und subcorticale partielle Nekrosen der Wandung mit Pyknosen der Muskelkerne neben Partien mit ödematöser Aufquellung der Wand und mit Vergrößerung und Aufhellung der glatten Muskelkerne.

Schädigung nach 60^{h}

Stratum labyrinthicum

a) Hauptstücke

Kein wesentlicher Unterschied zu den Veränderungen nach 48^{h}. Augenfällig aber zahlreiche Mitosen verschiedener Stadien in den erhaltenen und auch in leicht vakuolig degenerierten Hauptstückepithelien.

b) Stratum subcorticale

Die Schwellung des Zellzytoplasmas und die Kernvergrößerung der Hauptstückepithelien im distalen Abschnitt hat, ebenso wie die Zahl der Mitosen, zugenommen.

Schädigung nach 72^h

Stratum labyrinthicum

a) Hauptstücke

Gegenüber der Schädigung bei den 48 und 60^h-Tieren finden sich erstmalig erweiterte Hauptstücke, offenbar nach Abschwemmung der Zylinder, mit wenigen flachen, basophilen Epithelien, teils mit kleinen rundlichen oder abgeflachten, teils mit größeren, normal strukturiert erscheinenden Kernen. Mitosen sind jetzt in den erhaltenen Hauptstücken selten, dagegen häufiger in diffus oder vakuolig geschwollenen Zellen. In den letzteren finden sich oft polymorphe Kerne, einerseits mit starker Vergrößerung, Vakuolisierung und mit Vermehrung der Nukleolen, andererseits mit Phänomenen der Kernknospung und Fragmentierung, darunter auch amitoseverdächtige Strukturen (siehe unten).

b) Stratum subcorticale

Die Kernpolymorphie der diffus oder vakuolig geschwollenen Hauptstückepithelien ist in dieser Zone erheblich stärker ausgeprägt (Abb. 5), ebenso die Zahl der Mitosen und der amitoseverdächtigen Kernformen in solchen Zellen (Abb. 6). Gelegentlich ist das Lumen solcher Tubuli durch geschwollene Zellen verlegt, wobei anstelle der Vakuolisierung eine mehr diffuse Zellschwellung vorliegt (Abb. 5). Herdförmig vergrößerte und gleichfalls polymorphe Interstitialzellen. Die Zahl der Mitosen in dieser Zone scheint zu diesem Zeitpunkt am größten. Einzelne Großkerne enthalten bei erhaltener Kernmembran zahlreiche chromosomenartige, diffus verteilte Chromatinpartikel, verdächtig auf eine endomitotische Chromosomenvermehrung (Abb. 7).

Schädigung nach 4 Tagen

Stratum labyrinthicum

Die Anzahl der erweiterten Kanälchen nach Abschwemmung der Nekrosen hat relativ zugenommen. Sie zeigen ein abgeflachtes endothelartiges Epithel oder aber flach-kubische Zellsäume. Daneben in vakuolisierten Hauptstücken hochgradige Zellschwellungen, z.T. kombiniert mit hyalinen Tropfen und große, z.T. polymorphe Kerne, wobei die Lichtung häufig verlegt ist.

Stratum subcorticale

Hier herrscht in gleicher Weise das Bild einer mächtigen vakuolär-hydropischen Zellschwellung mit Vermehrung großer Kerne und mit Verlegung der Kanälchenlichtung vor. Gleichartige Zellveränderungen im Bereich von Tubuli mit zentralen nekrotischen Zylindern. Kerne solcher Zellen polymorph mit mehreren großen Nukleolen und mit aufgehelltem Karyoplasma. Daneben häufig auch amitose- und endomitoseverdächtige Kerne. Gegenüber dem 3. Tag weniger Mitosen. Auch in dieser Zone zahlreiche, optisch leere dilatierte Hauptstücke mit flachen, z.T. diskontinuierlichen Epithelsäumen.

Pars intermedia

In den dünnen HENLE'schen Schleifen zahlreiche granulierte und homogene Zylinder.

Schädigung nach 5 Tagen

Stratum labyrinthicum

In der Übersicht wird das Bild jetzt durch zahlreiche dilatierte Kanälchen bestimmt mit endothelartigen oder flach-

kubischem Epithelbesatz. Ebenso zeigen die erhaltenen regelhaften Hauptstücke eine stark erweiterte Lichtung. Glomeruläre Kapselräume gleichfalls erweitert. Vereinzelt granulomartige Herde etwa von 1 1/?-facher Glomerulumgröße mit Kern- und Zytoplasmatrümmern vakuolärer Zellen, untermischt mit einzelnen Granulozyten und mit Zellen bindegewebiger Herkunft, offenbar die Folgen einer Tubulorrhexis. Nur noch wenige Tubuli mit nicht abgeschwemmten nekrotischen Epithelzylindern. Unter den Zylindern, diskontinuierlich angeordnet, große, geschwollene, der Basalmembran aufsitzende Zellen, hier und da mit Mitosen. Daneben, seltener als am 4. Tag, Tubuli mit blasig-hydropisch veränderten Epithelien mit den geschilderten Großkernen und einer Kernpolymorphie, häufig auch hier mit Obturation der Lichtung.

Stratum subcorticale

Auch in dieser Zone stehen die dilatierten Tubuli mit flachem Epithel im Vordergrund. Sie zeigen eine knospenartige Proliferation. Einige Zellen liegen abgeschwemmt in der Lichtung (Abb. 8 u. 9). Mitosen sind hier selten erkennbar. Ein 2. Gruppe von Hauptstücken dieser Zone zeigt, wie im Stratum labyrinthicum, weiterhin eine blasig-hydropische Zellschwellung, z.T. auch in Nachbarschaft abgeschwemmter nekrotischer Epithelzylinder. Daneben finden sich zahlreiche, gleichfalls durch Zellen pfropfartig obturierte Hauptstücke (Abb. 8) mit weniger stark geschwollenen oder vakuolisierten Epithelien und mit kleineren chromatindichteren Kernen; oft besteht der Eindruck einer Zweikernigkeit dieser Zellen. Auch die erhaltenen, mit regelhaftem Epithel ausgestatteten Hauptstücke dieser Zone zeigen eine erweiterte Lichtung.

Schädigung nach 7 Tagen

Stratum labyrinthicum

Starke vorherrschende Dilatation fast sämtlicher Hauptstücke (Abb. 10) und geringer der Mittelstücke, besonders in Kanälchen mit flachem Epithel. Die letzteren zeigen auch vorgebuckelte kubische Säume mit Übergängen zu breitbasigen Proliferationsknospen, z.T. auch Zonen mit zweizeiliger Überschichtung (Abb. 8). Diese Zellen sind nicht selten abgeschilfert und zeigen gelegentlich Mitosen.

Stratum subcorticale

Auch hier überwiegen die nephrohydrotisch umgewandelten Hauptstücke, wobei jetzt kubische Epithelsäume, z.T. mit kleinen Knospen im Vordergrund stehen (Abb. 11). Seltener trifft man die Gruppe der pfropfartig zellig verschlossenen Tubuli, deren Zellkerne gegenüber dem 5. Tag deutlich kleiner erscheinen. Die Zylinder in der Pars intermedia sind weitgehend abgeschwemmt.

D. KARYOMETRIE UND HÄUFIGKEITSANALYSE

Bei der Beschreibung der Kurven werden aus Gründen der Vereinfachung die einzelnen Kollektive jeweils durch den C-Wert gekennzeichnet.

1. Stratum subcorticale

a. Unvergiftete Tiere (Kontrolltiere)

Deutlich sind in der Gesamtverteilung drei Kollektive zu erkennen (Abb. 15): 1 (C = 18o μ^3) umfaßt ca. 9o % aller gemessenen Kernvolumina, 2 ca. 5 %, 3 um 1 %. Die C-Werte von 1 und 3 stehen in einem Verhältnis von 1 : 2, das dazwischenliegende Kollektiv 2 ist um den Faktor 1,5 größer als 1.

b. Vergiftete Tiere

1. Tag (Abb. 16): Der größte Teil der Kernvolumina (Ca. 95 %) gehört zu einer dicht beieinander liegenden Gruppe von drei Kollektiven, 1 - 3, mit den C-Werten 15o μ^3, 22o μ^3 und 33o μ^3. Die C-Werte der Kollektive 1 und 3 stehen wiederum in einem Zahlenverhältnis von 1 : 2, während 2 ebenfalls um den Faktor 1,5 größer als 1 ist. Mit C = 7o μ^3 ist ein weiteres Kollektiv abgrenzbar (mit 6 bezeichnet). Es umfaßt lediglich ca. 4 % der Kernvolumina.

Am 2. und 3. Tag (Abb. 17 u. 18) finden wir die drei großen Kollektive 1 - 3 mit ähnlichem Anteil an der Gesamtzahl der gemessenen Kernvolumina. Die Verhältnisse der C-Werte bleiben ebenfalls etwa gleich. Jetzt tritt rechts von dieser Gruppe das Kollektiv 4 neu auf mit einem Anteil an der Gesamtverteilung von jeweils weniger als 1 % und einem C-Wert, der etwa im Bereich des doppelten C-Wertes von 3 liegt. Die Kollektive 1 - 4 werden

vom 2. zum 3. Tag insgesamt etwas nach rechts verschoben. Am 2. Tag läßt sich ein weiteres Kollektiv 5 isolieren, das am 7. Tag (Abb. 19) die meisten Kernvolumina umfaßt. Sein C-Wert liegt bei ca. 13o μ^3, sein Anteil beträgt am 2. Tag ca. 9 % und am 7. Tag ca. 8o %. Kollektiv 6 ist am 3. Tag nur angedeutet vorhanden.

Nur am 2. Tag tritt das Kollektiv 7 mit C = 3o μ^3 und einem Anteil von ca. 1 % auf.

Der Kurvenverlauf der Gesamtverteilung des 7. Tages (Abb. 19) unterscheidet sich grundlegend von denen der vorangegangenen Tage. Wie bereits erwähnt, hat sich das Kollektiv 5 am stärksten entwickelt mit ca. 8o % aller Werte. Beiderseits von diesem nehmen die Kollektive 1 und 6 nur jeweils ca. 8 % ein. Die Gruppe 2 ist nicht mehr abgrenzbar, während 3 mit ca. 2 % noch ausgeprägt ist.

2. Stratum labyrinthicum

a. Unvergiftete Tiere (Kontrolltiere)

Ausgeprägt sind lediglich zwei Kollektive, 1 und 5 mit C-Werten von 18o μ^3 und 13o μ^3 sowie mit Anteilen von ca. 78 % und 19 % (Abb. 2o).

b. Vergiftete Tiere (Abb. 21)

Bei 18o μ^3 ist in dieser Verteilung kein eindeutiger Gipfel bestimmbar. Mit einem Anteil von ca. 85 % läßt sich bei einem C-Wert von etwa 235 μ^3 ein mächtiges Kollektiv herauslösen. Sein C-Wert stimmt in etwa mit dem C-Wert des Kollektives 2 im Str. subcorticale überein. Kollektiv 5 erreicht einen Anteil von ca. 13 %, die Gruppen 6 und 3 erreichen lediglich 1 bzw. 2 % mit C-Werten von 8o μ^3 und 45o μ^3.

E. BESPRECHUNG DER BEFUNDE

Die Besprechung der histologischen Befunde soll sich lediglich auf die Veränderungen der Hauptstückepithelien beziehen, da nur hier Nekrosen in größerem Umfang auftraten und Zellersatz durch Proliferation stattfand. Die erhobenen Befunde ermöglichen weder eine direkte Aussage über den Weg des Arsenobenzols in die Tubuluszelle noch über die Wirkungsweise des Giftes. Nach zahlreichen vorausgegangenen älteren Untersuchungen,die sich mittels verschiedener Methoden mit der Erforschung des Weges der Vergiftung befaßten (STAEMMLER (61), BERGSTRAND u.Mitarb. (4), MÖLBERT, HUHN u.BÜCHNER (52), TAUGNER, z.WINKEL u.IRAVANI (66)) konnten kürzlich von WESSEL, GEORGSON u.SEGSCHNEIDER (73) diese Fragen für die Sublimatvergiftung der Niere mit elektronenoptischen Methoden geklärt werden. Danach erreicht das Sublimat die Hauptstückepithelien auf zwei Wegen: Während die gewundenen Hauptstücke ihre Schädigung nach glomerulärer Filtration und tubulärer Reabsorption erfahren, erfolgt die Vergiftung der geraden Hauptstücke überwiegend durch Sekretion über die intertubulären Kapillaren. Wegen der weitgehenden Übereinstimmung der morphologischen Veränderungen nach Arsenobenzol- und Sublimatvergiftung darf man in der Niere auch bezüglich der Filtration, Reabsorption und Sekretion des Arsenobenzols ein dem Sublimat ähnliches Verhalten vermuten.

I. Morphologische Befunde

1. Morphologie der Schädigung

Aus der Beschreibung der histologischen Befunde geht, wie oben dargelegt, hervor, daß 12^{h} nach der Vergiftung 3 Formen und Grade der Schädigung abgrenzbar sind. Dies gilt

auch für die Hauptstückepithelien des Stratum subcorticale, jedoch überwiegen dort anteilsmäßig blasig degenerierte Zellen, während die Tubulusabschnitte nahe der Zona intermedia allgemein geringer geschädigt sind. Gleichartige Schädigungsformen konnten für die Sublimatvergiftung von KRIZ (44), von HÜBNER u.KEMPF (39) und von NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54) sowie für die Viomycinvergiftung von STAEMMLER u. KARHOFF (62) beobachtet werden. Auch die von CAIN u.a. (15) nach ischämischer Tubulusschädigung erhobenen Befunde sind im Prinzip, wenn auch nicht in ihrer topographischen Verteilung, mit den genannten toxischen Schädigungsformen vergleichbar.

a. Koagulationsnekrosen

Die Koagulationsnekrosen müssen als Folge kurzzeitiger starker toxischer Einwirkung angesehen werden mit schlagartigem Aufhören der Stoffwechselvorgänge und mit sofortiger Zerstörung der Zellstrukturen (ALTMANN (1), HOLLE, BURKHARD, ARNDT u.BLÖDORN (37)). Die Kernlosigkeit ist nach E.MÜLLER (53) Folge bereits eingetretener Auto- und Heterolyse. Anschließend schilfern die nekrotischen Epithelbänder ab. Dies kann bei Verkalkung der Epithelnekrosen verzögert werden. Zusammen mit ortsständigen in unterschiedlichem Ausmaß geschädigten Epithelien füllen sie bis etwa zum 6. Tag nach der Vergiftung pfropfartig zahlreiche Hauptstücklumina des Stratum subcorticale unter Bildung einer charakteristischen Verstopfungszone (Abb. 3) aus. Diese Tatsache halten wir für einen wesentlichen kausalen Faktor der zu dieser Zeit bestehenden Anurie bzw. Oligurie. Wichtig ist der Hinweis, daß - entweder in den nekrotischen Epithelsträngen oder fast nackt dem Basalmembranschlauch anliegend - einzelne Zellkerne gefunden werden, teils mit erhaltenen, wenn auch verdichteten Strukturen, teils mit polymorphen Kernformen. Diese Zellkerne beteiligen sich an der später einsetzenden Epithelregeneration, wenn auch ein nicht abzuschätzender Teil von ihnen im Verlauf der Vergiftung noch zugrundegehen dürfte.

b. Vakuoläre Degeneration

Nach ALTMANN (1) sowie HOLLE, BURKHARDT, ARNDT u.BLÖDORN (37) entstehen Zytoplasmavakuolen im Gegensatz zur Koagulationsnekrose bei protrahierter Schädigung, die entweder eine Drosselung der energieliefernden Stoffwechselvorgänge oder eine direkte Membranläsion zur Folge hat. Der unterschiedliche Schädigungsgrad der Hauptstücke in den einzelnen Nephren des Str. labyrinthicum - Koagulationsnekrose, vakuolige Degeneration - scheint in Abhängigkeit von der jeweiligen glomerulären Filtrationsrate und damit von einer unterschiedlichen mengenmäßigen Giftaufnahme zu stehen. Die gleiche Erklärung kann nicht für die Entstehung der morphologisch sehr ähnlichen Zellveränderungen der geraden Hauptstücke im Str.subcorticale gelten, zumal diese auch anteilsmäßig, wie bereits erwähnt, nicht mit der Verteilung der 3 Schädigungsformen im Str. labyrinthicum korrelieren. Die Ursache für die hier allgemein geringere Schädigung scheint darin zu liegen, daß Arsenobenzol (in Analogie zum Sublimat) auf dem Wege der Sekretion aus den intertubulären Kapillaren in die Epithelzellen gelangt, entsprechend den Mitteilungen von WESSEL, GEORGSSON u.SEGSCHNEIDER (73). Diese Annahme wird auch durch elektronenoptische Befunde von ROLLHÄUSER (59) und THOENES (67) unterstützt, die aufgrund baulicher Eigentümlichkeiten dieser Zellen eine gleichzeitige Reabsorption in größerem Ausmaß neben der Sekretion für unwahrscheinlich halten. Daneben dürfte die Eigenart der Tubuluszelle selbst, z.B. ihr Differenzierungsgrad, das Bild der Schädigung mit prägen.

Die vakuolär-hydropischen Zellen des Str. subcorticale füllen teilweise die Kanälchenlichtungen völlig aus; bei ihnen liegt also eine hochgradige Volumenzunahme vor. Die Kerne sind dabei meist pyknotisch oder strukturverdichtet und verkleinert (Abb. 2 u. 2 a). Diese Befunde lassen

annehmen, daß es infolge energetischer Insuffizienz zu einer Hyperhydratation mit vermehrtem Na-Einstrom bei gleichzeitigem K-Verlust der Zellen gekommen ist, wobei die Vakuolenbildung als Versuch der Zellen anzusehen ist, der Einwässerung bei noch vorhandener Restatmung entgegenzuwirken (ALTMANN (1), THOENES (68), BECKER u.NEUBERT (2), BROCH, DUCKREY u.HERKEN (6), KEMMER, KUNZE u.HERRMANN (41), HÜBNER (38)). Das zwischen den Vakuolen fadenförmig ausgezogene Zytoplasma zeigt häufig eine stärkere Eosinophilie. Später vermischt es sich nach Zerstörung der großen apikalen Zellblasen mit abgeschwemmten nekrotischen Epithelien aus den gewundenen Hauptstücken. Im Str. labyrinthicum ist insgesamt der Anteil der vakuolighyperhydratisierten Zellen kleiner. Hier sind häufig in dehydratisierten Zellen, die durch verdichtete Kerne, ein verdichtetes, z.T. grobgranuliertes Zytoplasma und durch eine fehlende basale Streifenzeichnung gekennzeichnet sind, diffus im Zelleib verteilt, einzelne oder mehrere kleine Vakuolen enthalten. Zeichen von Kernschädigung sind um so stärker ausgeprägt, je mehr Raum die Vakuolen einnehmen. Hier handelt es sich wahrscheinlich um sog. Expulsionsvakuolen (ALTMANN 1), die durch Ansammlung von Wasser bei der Dehydratation des Zytoplasmas vorübergehend in der Zelle entstehen.

Vakuolen in den vorstehend beschriebenen Formen bei Hyperhydratation und Dehydratation der Zelle kommen nebeneinander vor, dominieren jedoch in den einzelnen Zonen unterschiedlich.

Besondere Erwähnung verdienen die Epithelzellen des Str. subcorticale im Grenzbereich zur Zona intermedia. Hier erreicht die hydropisch vakuoläre Zytoplasmaumwandlung nicht die oben beschriebenen Ausmaße. Auch sind die Vakuolen hier meist an der Zellbasis am stärksten entwickelt. Ob hierbei die von CAIN u.FAZEKAS (16) beschriebene Erlah-

mung des "Endstreckentransportes" bei wieder vorhandener stärkerer Reabsorption eine Rolle spielt, läßt sich nicht beurteilen.

c. Dehydratation

Meist in Gruppen beeinander liegend, offenbar einem Nephron zugehörig, sind im Str. labyrinthicum Hauptstücke anzutreffen, deren Epithelzellen im Vergleich zu den Kontrollnieren die geringsten Abweichungen aufweisen. Charakteristikum dieser Zellen ist die basale Streifenzeichnung als Ausdruck unveränderter räumlicher Anordnung der Mitochondrien.

> Andererseits enthalten auch diese Tubuli zahlreiche Zellen mit Vakuolisierung, wie in der vorgenannten Gruppe dargelegt.

Die Gifteinwirkung hat hier eine Dehydratation des Zytoplasmas und der Kerne verursacht. Das Zytoplasma weist eine grobe Granulierung auf, und häufig ist eine schmale Zone unterhalb des Bürstensaumes wabig aufgelockert. Überall im Zytoplasma treten in der PAS-Reaktion scharf begrenzte dunkelrote Tropfen auf. Die Tubuluslumina sind überwiegend infolge der Zellvolumenabnahme erweitert (Abb. 1 a). Diese Zellen kann man als "Kollapszellen" im Sinne ALTMANNS mit noch vorhandenem Erhaltungsstoffwechsel bezeichnen, hervorgerufen durch Stoffwechselstörung, hypertone Medien oder mechanische Alteration.

> Anscheinend liegen hier abgeschwächte Zellreaktionen vor. Zu der Frage, ob für die unterschiedliche Intensität der Schädigung eine mengenmäßig differierende Giftaufnahme oder ein unterschiedlicher Funktionszustand in erster Linie verantwortlich sind, läßt sich anhand unserer Untersuchungen nicht konkret Stellung nehmen.

Auf die in der PAS-Reaktion leuchtend roten Tropfen wurde besonders von STAEMMLER u.KARHOFF (62) bei der Viomycinnephrose hingewiesen und diese als Viomycin speichernde Mitochondrien interpretiert. Demgegenüber identifiziert CAESAR (12) bei der Viomycinnephrose auftretende hyaline Tropfen elektronenoptisch als ein membranumschlossenes homogenes oder feingranuliertes Material, aus dem später die lichtoptisch sichtbaren Zytoplasmavakuolen entstehen sollen. Nach elektronenoptischen Befunden bei der Sublimatvergiftung (MÖLBERT, HUHN u.BÜCHNER (52), THOENES (68)) sind die hyalinen Tropfen proteinhaltige Pinozytosebläschen. Ebenso wird für diese Partikel die Annahme von Autolysosomen diskutiert (MÖLBERT, HUHN u.BÜCHNER (52), KEMMER, KUNZE u. HERRMANN (41)).

Zusammenfassend ist hervorzuheben, daß die Zellen der Pars convoluta überwiegend in abgestufter Form im Sinne einer Dehydratation bis zur Koagulationsnekrose reagieren, während in der Pars recta erhöhte Wasseraufnahme mit Vakuolenbildung im Vordergrund stehen.

2. Wiedererholung

Die 12^{h} nach der Vergiftung durch Wasserverlust verdichteten und verkleinerten Zellen der Hauptstücke des Str. labyrinthicum erfahren anschließend bis zum 2. Tag eine zunehmende Hydratation, die oft zum Verschluß des Lumens führt. Gleichzeitig treten zahlreiche kleinere unregelmäßig angeordnete vielgestaltige Vakuolen auf. Daneben zeigen sich oft homogene stärker angefärbte Zytoplasmabezirke. Die Kernvolumina haben zugenommen, ebenso Zahl und Größe der Nukleolen. Diese Hydratation von Kern und Zytoplasma ist als Zeichen einer Stoffwechselsteigerung zu werten im Sinne einer erhöhten Syntheseleistung. Nach BÜCHNER, OEHLERT u.NOLTENIUS (11), DAVID (24), STÖCKER (63) sowie CAIN u. FAZEKAS (16) sind Nukleolenvergrößerung und -vermehrung Ausdruck einer

erhöhten Proteinsynthese. OEHLERT u.SCHULTZE (55), STÖCKER (63) und STÖCKER, MAURER u.ALTMANN (65) stellten eine direkt proportionale Beziehung zwischen Kernvolumen und synthetischer Aktivität fest, BENNINGHOFF (3) spricht in diesem Zusammenhang von funktioneller Kernschwellung.
Demnach ist auch für die Wiedererholung nach Arsenobenzolvergiftung der Schluß naheliegend, daß die Zytoplasma-Hydratation und Kernvolumenzunahme das morphologische Äquivalent einer erhöhten Synthese zelleigener Proteine sind. Hierdurch erfolgt der Ersatz partiell lädierter Zytoplasmaanteile, wie sie in Form von hyalinen Tropfen oder verdichteter Bezirke sichtbar waren.
Hier sei bereits vermerkt, daß auch die Kernvolumenzunahme nach GRUNDMANN u.BACH (32) in diesen Zellen teilweise Ausdruck einer in Gang befindlichen oder bereits vollendeten DNS-Reduplikation ist.
Im gleichen Zeitraum bis etwa 48^{h} nach der Vergiftung treten die stärker vakuolisierten Hauptstückepithelien des Str. labyrinthicum immer weiter zurück. Teils sind sie von zuvor beschriebenen Zellformen mit funktioneller Kern- und Zytoplasmaschwellung nicht mehr abgrenzbar, teils sind sie durch Zelltod und Auflösung verlorengegangen. Zahlreiche dieser Zellen machen den Eindruck, als sei nur ein Teil des Zytoplasmas irreversibel geschädigt und abgelöst worden, während die Zellkerne mit einem Zytoplasmarest erhaltengeblieben sind. Bemerkenswert ist eine große Vielfalt der Kernformen dieser Zellen. Einige sind pyknotisch, andere zeigen eine hochgradige Volumenzunahme als Ausdruck einer erhöhten Protein- oder DNS-Synthese.
Bei dieser Kernpolymorphie handelt es sich nach BUCHER (7) im wesentlichen um eine Kernoberflächenzunahme als Versuch einer Anpassung bei hoher Belastung oder bei besonders schlechten Lebensbedingungen. Die Häufigkeit amitotischer Kernteilung läßt sich nicht abschätzen, besonders weil es selten gelingt, Zellgrenzen zu erkennen, so daß eine Zweikernigkeit nicht sicher festgestellt werden kann.

Die gleiche adaptative Kernpolymorphie gilt auch für die vakuolär degenerierten Zellen des Str. subcorticale. Hier erreichen die am Rande der Nekrosezylinder liegenden Kerne besonders große Kernvolumendifferenzen und eine Formvielfalt (Abb. 5 u.6). Diese erreicht ein besonders großes Ausmaß in Nachbarschaft verkalkter Zylinder, wobei hier Kernpyknosen vorherrschen, offenbar als Reaktion auf lokal besonders ungünstige Lebensbedingungen. NOLTENIUS u.Mitarb. (54) konnten ähnliche Beobachtungen bei der Sublimatvergiftung machen. Nach BUCHER u.a. gehört die mit Pyknose einhergehende Kernvielfalt in den Begriff der Kernfragmentierung. Im Gegensatz dazu spricht BUCHER (7) von Kernpolymorphie, wenn zugleich Zeichen besonderer funktioneller Belastung vorhanden sind - mit Kernschwellung und Vermehrung der Nukleolarsubstanz. In diesem Sinne äußert sich PFUHL (56). BUCHER u.PFUHL wie auch CLARA (2o) und WERMEL u.IGNATJEWA (zit.n.CLARA (2o)) vertreten des weiteren die Ansicht, daß amitotische Kernteilungen in der Regel an vorher durch Endomitose, abortive Mitose oder Kernverschmelzung höherploid gewordenen Zellkernen auftreten. Kernpolymorphie ist nach BUCHER (7) bei relativ großen Kernen dann "amitoseverdächtig", wenn ein sanduhrförmiges Auseinanderziehen der Kernhälften oder eine septenartige Kernmembraneinfaltung und hantelförmige Nukleoli vorhanden sind. Das Vorkommen amitotischer Teilungen ganzer Zellen wird dagegen für unwahrscheinlich gehalten. Auch wir konnten amitotische Zellteilungen nicht feststellen. Kernformen, die den eben genannten Bedingungen nahekommen, finden wir in unseren Präparaten sehr selten. Das zweite Indiz für das Vorkommen amitotischer Kernteilungen, die Zweikernigkeit der Zellen, ist, wie oben begründet, vor allem wegen fehlender Zellgrenzen nicht sicher gegeben. Ohne über das Ausmaß dieser Vorgänge aufgrund unserer Untersuchungen exakte Aussage machen zu können, sind amitoseverdächtige Kernstrukturen gelegentlich nachweisbar, die wir mit BUCHER als Ausdruck einer Adaptation an reparative Funktionssteigerungen deuten. Für den eigentlichen Zellersatz spielt die amitotische Kernteilung sicher hier keine Rolle.

In den Tubuli mit überwiegenden Zellnekrosen beobachtet man hin und wieder geschwollene Zellkerne in Verbindung mit Resten von Zytoplasma. Auch hier spricht die Kernvolumenzunahme - mit Ausnahme der selten vorhandenen blasigen Hyperhydratation - für eine gesteigerte reparative synthetische Aktivität oder für eine DNS-Synthese.
Zu der von CAIN u. FAZEKAS (16) sowie von GRUNDMANN u.BACH (32) beschriebenen Amitosewelle nach 3o min. bis 3 h können wir aus Gründen der Versuchsanordnung nicht Stellung nehmen.

3. Regeneration

Aus dem im vorigen Abschnitt über die Amitose Gesagten folgt: die Regeneration nach Arsenobenzolschädigung der Hauptstückepithelien findet vorwiegend durch mitotische Zellvermehrung statt, während der Amitose, wie dargelegt, keine wesentliche regeneratorische Bedeutung zukommt. Vereinzelt konnten wir Mitosen bereits nach 36 h beobachten. Über die zahlenmäßige Verteilung von mitotischen Kernteilungsfiguren vom 1. bis 5. Tag nach der Vergiftung gibt die Tabelle 1 Auskunft.

Die regeneratorische Aktivität erreicht ihren Höhepunkt am 3. Tag; am 5. Tag ist die Mitosewelle bereits wieder abgeklungen. Einen zeitlich ähnlichen Ablauf der Mitosehäufigkeit geben HÜBNER u.KEMPF (39), NOLTENIUS, SCHELLHAS u.STAHLERT (54) für die Sublimatvergiftung und CAIN u. FAZEKAS (16) für die postischämische Regeneration an. LAPP u. SCHAFFE (46) sprechen dagegen vom 4. Tag als Regenerationsbeginn, ebenso STAEMMLER u.KARHOFF (62) nach wiederholter Viomycinschädigung. Auch MATTHES (49) fand bei der wiederholten Arsenobenzolvergiftung der Rattenniere den Beginn der Regeneration am 4. Tag und den Höhepunkt der regeneratorischen Aktivität vom 8. bis 11. Tag. Nach HÜBNER u. KEMPF (39) ist allgemein der Beginn der zellulären Regeneration von der Stärke der Schädigung abhängig. Unser Befund einer höchsten Mitosezahl in den schwach geschädig-

ten Hauptstücken des Str. labyrinthicum bereits am 2. Tag bestätigt diese Aussage.
Die meisten Mitosen des 3. Tages kann man in den geraden Hauptstücken des Str. subcorticale beobachten, und zwar einmal in Zellen, die nekrotischen Zylindern benachbart liegen, zum anderen in Zellen des distalen Anteils der geraden Hauptstücke nahe der Grenze zur Zona intermedia mit stark geschwollenem und hin und wieder noch Vakuolen enthaltendem Zytoplasma. Die Kerne dieser Zellen zeigen die größte Volumenzunahme und vermehrte und vergrößerte Nukleoli.
Andere Kerne, in denen bei erhaltener Kernmembran die Chromosomen einzeln sichtbar sind, lenken den Verdacht auf endomitotische Vorgänge (Abb. 7). Solche Kernstrukturen können, wenn auch selten, in allen Nephronabschnitten beobachtet werden.
Am 3. Tag findet sich die Mehrzahl der Mitosen im Str. labyrinthicum in den vorher stärker geschädigten Hauptstücken, jenen mit vakuoliger Degeneration oder mit teilweisem Verlust des Zytoplasmas. Selbst an den wenigen fast nackt erscheinenden Kernen der überwiegend koagulationsnekrotischen Tubulusteile werden Mitosen beobachtet.
BÜCHNER, OEHLERT u.NOLTENIUS (11) und NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54) teilen bezüglich Struktur und Standort ähnliche Zellbefunde mit. Auch entsprechen die oben beschriebenen Zellen der Markrindengrenze etwa den "entdifferenzierten Tubuluszellen" von HOLGERSEN, GLOOR, ROHR u.TORHORST (36) und der "temporären Indifferenzzone" von NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54), die als Ausgangspunkt der Regeneration angesehen werden.

Unsere Beobachtung häufiger Teilungsfiguren stärker zytoplasmatisch geschädigter Zellen stimmt mit der von BÜCHNER, OEHLERT u.NOLTENIUS (11) postulierten Grundbedingung für den Beginn einer DNS-Synthese überein, die den ganzen oder teilweisen Verlust von Membran- oder Ribosomensystemen der Zelle voraussetzt. BRADE, HERKEN u.MERKER (5) sprechen in diesem Zusammenhang sogar von einer neuen Zellart, deren Funktionsstoffwechsel auf

einen Regenerationsstoffwechsel umgestellt ist.
Wie CAIN u. FAZEKAS (16) konnten wir feststellen, daß alle nicht irreversibel geschädigten Hauptstückabschnitte zur Regeneration befähigt sind.
Bereits am 3. Tag kann man in abgeschwemmten Epithelschläuchen des Str. labyrinthicum endothelartig die Basalmembran überdeckende Zellen mit kleinen dunklen Kernen beobachten. Ob es sich hierbei um Zellen handelt, die vereinzelt erhaltengeblieben sind, oder bereits um Regenerate, kann nicht sicher beurteilt werden. Gleichartige flache Zellen mit hyperchromatischen Kernen finden sich am 4. und 5. Tag nach der Vergiftung auch im Str. subcorticale nach Abschwemmung dort ortsständiger Epithellamellen kontinuierlich oder diskontinuierlich auf der Basalmembran; dabei bilden sich häufig polypöse intraluminäre Knospungen aus mit Neigung zur Abschwemmung (Abb. 8 u.9).
Am 7. Tag sind alle vorher nekrotischen oder stark geschädigten Hauptstückanteile dieser Zone mit dicht stehenden flach-kubischen Epithelien ausgekleidet. NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54) stellten anhand histoautoradiographischer Untersuchungen fest, daß die meisten Regeneratzellen aus dem weniger geschädigten distalen Abschnitt der geraden Hauptstücke stammen.
Zahlreiche Hauptstücklumina im Grenzbereich zur Zona intermedia sind noch am 7. Tag von dicht liegenden Zellen ausgefüllt (Abb. 8). Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um jene Tubuli mit vorangegangener hoher mitotischer Aktivität und Zellschwellung. Diese intratubulären Zellvermehrungen scheinen der sog. "Überschußproliferation" von CAIN u.FAZEKAS zu entsprechen. Nach NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54) soll nach H3-Thymidinmarkierung von solchen Tubulusabschnitten ein horizontaler regeneratorischer Zellnachschub erfolgen. Ebenfalls an der Markrindengrenze sind andere Tubuli streckenweise mit pyknotischen und vielgestaltigen Zellkernen angefüllt, häufig von einem schmalen PAS-positiven Zytoplasmasaum umgeben. Wir halten diese für zugrundegehende abgeschwemmte, vorher knospenartig proliferierte Regenerate proximaler Nephronabschnitte, wie oben beschrieben.

II. Kurveninterpretation

Nach JACOBJ (4o) bezeichnet man das Kollektiv mit dem größten Anteil an der Gesamtverteilung der gemessenen Kernvolumina als Regelklasse. Kollektive, deren C-Werte zu dem der Regelklasse in einem ganzzahligen oder jeweils fortlaufend halbierten zahlenmäßigen Verhältnis stehen, heißen Kernklassen. Nach CAIN, FAZEKAS u.ROSS (17) sind sie jeweils Ausdruck einer Vervielfachung oder Halbierung des Chromosomensatzes der Regelklasse. Außerhalb dieser Verdoppelungsreihe auftretende Kollektive heißen Zwischenklassen.
In unseren Versuchen ist die Regelklasse im Str. labyrinthicum und im Str. subcorticale jeweils durch einen C-Wert von ca. $18o\mu^3$ gekennzeichnet. Dieser Wert stimmt umgerechnet mit den von CAIN, FAZEKAS u. ROSS (17) gemachten Angaben für die Hauptstückepithelien der Rattennieren überein.
Ein Vergleich der beiden Kernvolumenverteilungskurven des Str. labyrinthicum mit dem Str. subcorticale bei unvergifteten Tieren zeigt, daß im Str. labyrinthicum links von der Regelklasse ein zweites Kollektiv mit einem C-Wert von $13o\mu^3$ und im Str. subcorticale zwei rechts von der Regelklasse gelegene Kollektive vorhanden sind.

Bevor zu der Entstehung der Verteilungskurve der Kernvolumina an verschiedenen Tagen nach der Vergiftung und der Zuordnung isolierter Normalverteilungen zu bestimmten morphologischen Kernäquivalenten Stellung genommen wird, soll zunächst anhand des Schrifttums das grundsätzliche Verhalten der Kernvolumina während einer Interphase oder Intermitose erörtert werden.

Ein Diagramm von WOODARD u.Mitarb. (wiedergegeben in GRUNDMANN: Allgemeine Cytologie S. 191) stellt die Kernvolumenzunahme während der Interphase im Wurzelspitzenmeristem von Vicia faba dar (s.Abb. 13). Danach ist das Volumen des prämitotischen Kernes der beginnenden Interphase etwa um das 6-fache größer

geworden. Über den Beginn der interphasischen DNS-Reduplikation lassen sich jedoch keine Angaben machen (GRUNDMANN (31)). Folgende Vorstellung ist auf der Basis der erwähnten Kurve von WOODARD (Abb. 13) hypothetisch möglich: Die Kurve sei aus zeitlich gleichabständigen Volumenmessungen eines einzelnen Meristemzellkernes während einer Interphase konstruiert worden. In der Abb. 14 ist dies unter Verwendung der Kurve aus Abb. 13 zeichnerisch dargestellt. Gleichzeitig ist die Ordinate in gleichgroße Volumenklassen (=Merkmalsklassen) aufgeteilt worden. Die Häufigkeiten, d.h. die Anzahl der Meßwerte, die innerhalb einer Merkmalsklasse liegen, sind neben der Ordinate aufgeführt. Bei graphischer Darstellung der Häufigkeiten über den Merkmalsklassen entsteht eine nach rechts verbreiterte Gauß'sche Glockenkurve, deren Rechtsverbreiterung aus den oben angeführten Gründen (S. 7 nach HINTZSCHE) bei einer Aufteilung der Ordinate in zahlenmäßig gleichgroße Abstände der Logarithmen der Volumina nicht mehr in Erscheinung treten würde.

Die Häufigkeiten der Meßwerte innerhalb einer Volumenklasse unter den gedachten Bedingungen der Abb. 2 entsprechen andererseits der Wahrscheinlichkeit, mit der ein beliebiger Zellkern des Meristems zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb dieser Volumenklasse angetroffen würde.
Auf die Bedingungen unserer Messungen angewendet heißt dies: Die Häufigkeiten der Meßwerte innerhalb der einzelnen Volumenklassen werden bei Messung einer großen Zahl von Kernvolumina zu einem Zeitpunkt die gleichen Relationen zueinander haben, natürlich nur, wenn sie biologisch einheitliche Kriterien aufweisen. Anderenfalls gehören sie verschiedenen Kollektiven (d.h.Gauß'schen Verteilungen) an. Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 13 u.14) kann man sich leicht vorstellen, daß bei einer Mischverteilung mehrere ähnlich gestaltete Kurven übereinanderliegen. Unsere Kernvolumenverteilungskurven setzen sich, wie oben beschrieben, jeweils aus mehreren Kollektiven zusammen. Nach der vorstehenden grundsätzlichen Erörterung zur Entstehung von Verteilungskurven soll nun versucht werden,

allen 3 Kollektiven der Häufigkeitskurve vom Str. subcorticale der Kontrolltiere (Abb. 15) bestimmte morphologische und funktionelle Kennzeichen zuzuordnen.

Das Kollektiv 1 dürfen wir als Regelklasse bezeichnen. Es beinhaltet ca. 9o % aller gemessenen Kernvolumina. Über die Zahl der Chromosomensätze läßt sich keine Aussage machen. Es liegt nahe, diesem Kollektiv die Kerne der regelhaft funktionierenden Epithelzellen zuzuordnen, deren Stoffwechsel überwiegend der notwendigen Energiebereitstellung für die aktiven Transportvorgänge dient. Demgegenüber ist die Proteinsynthese dieser Zellen von untergeordneter Bedeutung.

Das Kollektiv 3 ist durch einen gegenüber der Regelklasse verdoppelten C-Wert gekennzeichnet, ein Befund, den auch JACOBJ (4o) und CLARA (2o) beim Menschen, BUCHER u.GAILLOUD (9) und CAIN, FAZEKAS u.ROSS (17) bei Ratten erhoben haben, ebenso PFUHL (56), HERTWIG (33 u. 34), GEITLER (28) sowie KRANTZ (41) an anderen Geweben, insbesondere der Leber. GRUNDMANN u.BACH (32) fanden bei Gruppen mit jeweils verdoppelten Kernvolumina eine Korrelation zum DNS-Gehalt. Allgemein wird beim Kernwachstum von einer Verdoppelungsrhythmik gesprochen. Demnach ist mit großer Wahrscheinlichkeit zu vermuten, daß die Kerne des Kollektives 3 einen gegenüber der Regelklasse doppelten DNS-Gehalt aufweisen.

Für das Zustandekommen höherploider Kerne kommen nach TSCHERNAK-WOESS (69) besonders Endomitosen, Kernverschmelzungen und abortive Mitosen in Frage. CLARA (2o) beobachtete an der Niere eine Zunahme der großen Zellen und amitoseverdächtiger Bilder, was ihn zu der Annahme führte, Zweikernigkeit und Großkerne könnten beliebig oft ineinander übergehen. Gleiches wird für die menschliche Leber von GRUNDMANN u.BACH (32) mitgeteilt.

Das Kollektiv 2 ist eine Zwischenklasse. Sein C-Wert ist um ca. das 1,5-fache größer als der C-Wert der Regelklasse. Gegegenüber der letzteren dürften ihre Kerne höher funktionell

belastet sein, eine hydropische Degeneration steht für die Normalniere außer Betracht. HERTWIG (34) sieht die Zwischenklassen durch Aufnahme paraplasmatischer Substanzen um den Faktor Quadratwurzel aus 2 vergrößert entstanden, BENNINGHOFF (3) vermutet eine Schwellung des Kernes durch Wasseraufnahme bei Funktionssteigerung - daher "funktionelle Kernschwellung". STÖCKER, MAURER u. ALTMANN (65), STÖCKER (63) und ähnlich OEHLERT u. SCHULTZE (55) wiesen mittels autoradiographischer Untersuchungen ein direkt proportionales Verhalten von Kernvolumen und Eiweißsyntheserate nach. WOODARD u. Mitarb. (zit. nach GRUNDMANN (31)) beobachteten eine Zunahme der Gesamteiweißmasse der Zelle in Parallelität zum Kernvolumen.Als besonderes morphologisches Zeichen im Sinne einer erhöhten Proteinsynthese sehen BÜCHNER, OEHLERT u. NOLTENIUS (11) eine Nucleolenvergrößerung und -vermehrung an.
Die Vermutung liegt nahe, daß es sich bei diesem Kollektiv der geschwollenen Kerne um Zellen mit einer kurzen Regenerationsphase (=Interphase) (STÖCKER (64)) handelt. Hier steht die Proteinsynthese im Vordergrund im Gegensatz zu den Zellkernen der Regelklasse mit vorrangiger funktioneller Leistung und langdauernder Interphase.

Im Stratum labyrinthicum (Abb. 2o) liegt links von der Regelklasse noch ein Kollektiv 5 mit einem C-Wert von ca. 13o μ^3. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um eine gegenüber der Regelklasse dehydratisierte Kerngruppe, wie wir später anhand gleichartiger Kollektive in Häufigkeitsverteilungen nach der Vergiftung erörtern werden.

Denkt man sich die besprochenen Kollektive durch S-Kurven, wie in Abb. 13, dargestellt, so würden die Kurven der Kollektive 5, 1 und 2 übereinanderliegen und jeweils den gleichen Ausgangspunkt, nämlich das Volumen des postmitotischen dehydratisierten Zellkernes haben. Das Kollektiv 2 wäre aber durch eine gegenüber den anderen kürzere Interphasenzeit gekennzeichnet. Die Kurve der doppelten Kernvolumina läge dann mit eigenem Ausgangspunkt über dem Kollektiv 2.

In den Häufigkeitsverteilungen der Kernvolumina des Str. subcorticale am 1., 2. und 3. Tag nach der Vergiftung (Abb. 16,17,18) nehmen die den Kollektiven 1 - 3 der Normalniere entsprechenden Gruppen ebenfalls den größten Anteil aller Meßwerte ein. Jedoch liegen am 1. Tag nach der Vergiftung die C-Werte der Kollektive 1 - 3 links von denen der Normaltiere, stimmen am 2. Tag etwa überein und sind am 3. Tag nach rechts verschoben. Das zahlenmäßige Verhältnis der C-Werte der drei Kollektive zueinander ist aber zu den verschiedenen Zeitpunkten etwa gleich.

Am auffälligsten ist nach der Vergiftung die anteilsmäßige Zunahme der Kollektive 2 und 3. Die Zunahme des Kollektives 2 ist Ausdruck einer gesteigerten Proteinsynthese im Zuge reparativer und regenerativer Leistungen, wie sie auch in der auffälligen Größen- und zahlenmäßigen Zunahme der Nukleolen zum Ausdruck kommt. In dieser Gruppe sind auch die von STÖCKER (63) als "pathologisch geschwollen" bezeichneten Kerne enthalten, deren Eiweiß- und RNS-Einbaurate histoautoradiographisch gegenüber den Normalkernen nicht erhöht ist, deren Volumen jedoch infolge reiner Hydratation nach Toxineinwirkung zugenommen hat. Andererseits ist das Anwachsen der Kernklasse 3 mit dem doppelten Chromosomensatz der Regelklasse als Zeichen einer besonderen Belastung der Zellen zu verstehen (GRUNDMANN u. BACH (32). Bei dem am 2. und 3. Tag auftretenden Kollektiv 4 handelt es sich sehr wahrscheinlich um noch höherploide Kerne. Sein C-Wert liegt jeweils etwas unterhalb des doppelten C-Wertes des Kollektives 3. Über das Auftreten solch hochploider Kernklassen berichten auch NOLTENIUS, SCHELLHAS u. OEHLERT (54) und CAIN, FAZEKAS u. ROSS (17) an der Rattenniere sowie GRUNDMANN u. BACH (32) nach partieller Hepatektomie, wobei letztere neben dem Kernvolumen auch den entsprechend erhöhten DNS-Gehalt autohistoradiographisch nachgewiesen haben. Von GRUNDMANN u. BACH (32) wird eine kontinuierliche Rechtsverschiebung der Kernvolumenverteilungs-

kurve während der ersten Phase der Regeneration beschrieben, wobei sich das zahlenmäßige Verhältnis der anfänglich über ganzzahligen Vielfachen von DNS-Einheiten gelegenen Gipfeln der Volumenkurve ebenfalls nicht änderte. Mit dieser Rechtsverschiebung war eine starke DNS-Synthese verknüpft.

Das am 1. und 2. Tage nach der Vergiftung (Abb. 16 u.17) vorübergehend auftretende Kollektiv 6 entspricht am ehesten pyknotischen Kernen, ebenso das Kollektiv 7 des 2. Tages. Letzteres beinhaltet Kerne, welche fast ausschließlich in Nekrosezylindern gefunden wurden. Für diese Annahme spricht auch das fast völlige Fehlen dieser beiden Gruppen am 3. Tag, an dem wegen immer stärker werdender Abweichungen dieser Kerne von der allein zur Messung geeigneten Kugelform auf eine Planimetrierung verzichtet wurde.

Das Kollektiv 5 mit einem C-Wert von ca. 13o μ^3 läßt sich erstmals am 2. Tag aus der Gesamtverteilung isolieren. Nach anteilsmäßiger Verringerung am 3. Tag umfaßt es am 7. Tag (Abb. 19) einen Anteil von ca. 8o % aller Kernvolumina. Sein C-Wert stimmt mit dem des Kollektives 5 aus dem Str. labyrinthicum der unvergifteten Tiere überein. Zur Interpretation dieser Kernvolumengruppe weisen wir auf den in den Kapiteln besprochenen Befund einer allgemeinen Dehydratation der Hauptstückzellkerne 12 h nach der Vergiftung hin. Die Zahl der von uns zu diesem Zeitpunkt gemessenen Kernflächen ist zu gering, um eine Häufigkeitsanalyse durchführen zu können. Dennoch ist eine Häufung der Meßwerte in Nachbarschaft des C-Wertes von ca. 13o μ^3 erkennbar.
Daher ist die Annahme berechtigt, daß ein Teil der Kerne nicht an der allgemeinen Hydratation - erkennbar an der bis zum 3. Tag zunehmenden Rechtsverschiebung der Kollektive 1-4 - teilnimmt und somit am 2. Tag abgrenzbar ist. Für die anteilsmäßige Verringerung der Kerngruppe 5 vom 2. zum

3. Tag bieten sich verschiedene Erklärungen an:
Die Abnahme könnte Folge der methodisch bedingten Selektion der Kerne sein (vergl. S. 5), sie kann andererseits auf zunehmende Pyknose eines Anteils des Kollektives oder auf eine Volumenzunahme bei Funktionssteigerung zurückgeführt werden.

Am 7. Tag (Abb. 19) ist die Form der Verteilungskurve gegenüber den vorangegangenen Tagen grundlegend geändert. Das Kollektiv 5, das, wie dargelegt, durch dehydratisierte Zellkerne mit dem Chromosomensatz der Regelklasse gebildet wird, umfaßt nun ca. 8o % aller Werte. Aus dem Hauptgipfel lassen sich rechts und links vom Kollektiv 5 zwei kleine Kerngruppen (6 und 1) mit C-Werten von $8o\mu^3$ und $19o\mu^3$ abgrenzen. Das erste dürfte durch neu auftretende Pyknosen, das zweite durch Kerne der nicht dehydratisierten Regelklasse (1) zustandegekommen sein. Der zweite angedeutete Gipfel (Kollektiv 4) liegt bei ca. $4oo\mu^3$. Sein C-Wert steht also mit dem der Regelklasse in einem Verhältnis von 2 : 1 und enthält höherploide Zellkerne mit dem doppelten Chromosomensatz der Regelklasse. Der Gipfel des Kollektives 4 lag am 3. Tag bei $55o\mu^3$, woraus zu schließen ist, daß auch diese Kerne an der allgemeinen Dehydratation teilgenommen haben. Als Ursache für diese Dehydratation der Zellkerne der Hauptstückepithelien nehmen wir für diesen Zeitpunkt eine mechanische Alteration an, die nach ALTMANN (1) ebenso wie die plötzliche toxische Schädigung zu einem "Kollaps" der Kernstruktur führen kann (ALTMANN (1)). Die mechanische Alteration beruht auf einer Erhöhung des intrarenalen Druckes, die auch für die am 7. Tag beobachtete Nephrohydrose und Größenzunahme der Niere verantwortlich ist. ROTTER, LAPP u. ZIMMERMANN (6o) sind der Ansicht, daß die infolge fehlender Na-Resorption im proximalen Tubulus nach Toxinwirkung oder Ischämie nicht verringerte Primärharnmenge zu einer Steigerung des intrarenalen Druckes mit Ausbildung einer Nephrohydrose und Vergrößerung des Organs führen.

Dementsprechend wiesen WALTHER u. SCHOEPPE (72) an durch Ischämie erzeugten nephrohydrotischen Rattennieren eine Drucksteigerung im proximalen Tubulus nach.

Auch in der normalen Niere führt eine mechanische Schädigung, wie sie während der Sektion bei Halbierung der Nieren zustandekommt, im subkapsulären Bereich des Str. labyrinthicum gleichfalls zur Entstehung dehydratisierter Kernformen, ähnlich den bekannten Strukturveränderungen in der Außenzone eines Leberstanzzylinders. Auf diese Weise wird das Kollektiv 5 links von der Regelklasse im Str. labyrinthicum der Normalniere gebildet (Abb. 2o).

Str. labyrinthicum (Abb. 21): Bei einem Vergleich der Verteilungskurven der Hauptstückepithelien des Str. labyrinthicum und des Str. subcorticale fällt auf, daß bei der ersteren die Regelklasse und ein Kollektiv der geschwollenen Kerne nicht unterscheidbar sind. Erst bei Verwendung einer anderen Merkmalsteilung (D = o,o4) läßt sich zwischen den Gruppen der dehydratisierten und der geschwollenen Kerne das Kollektiv der Regelklasse abgrenzen.[+] Erwähnenswert ist des Weiteren, daß Anteile der höherploiden Kerne geringer sind als im Str. subcorticale. Außer anteilsmäßigen Verschiebungen lassen sich keine grundsätzlichen Verschiedenheiten feststellen.

[+] Auch vom Str. subcorticale wurden mit den Meßwerten jeweils der verschiedenen Zeitpunkte nach der Vergiftung und von den Normaltieren Häufigkeitsverteilungen mit unterschiedlich großen Merkmalsklassenbreiten (s.S. 6) gezeichnet. Grundsätzlich wiesen Verteilungsform, Lage und Anzahl der Kollektive nur geringe Differenzen auf. Allen abgebildeten Kurven (Abb. 15 - 19) liegt eine Merkmalsklassenbreite von o,o5 zugrunde.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An 80 jungen weiblichen Wistarratten wird durch einmalige subkutane Injektion von Neosalvarsan eine toxische Nephropathie erzeugt mit dem Ziel, das Verhalten der Nierenhauptstückepithelien in den verschiedenen Phasen der Schädigung und Restitution morphologisch zu erfassen. Durch parallele Kernvolumenbestimmungen sowie durch eine Häufigkeitsanalyse der Kernvolumenverteilungskurven zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Vergiftung wird eine Korrelation von gestaltlich abgrenzbaren Kernzustandsbildern mit den Kernvolumenkollektiven versucht zwecks quantitativer Bemessung des zeitlichen Ablaufes degeneratorischer und regenerativer Vorgänge am Nierenparenchym.
Die histologische Auswertung erfolgte in verschieden großen Abständen zwischen 12 Stunden und 7 Tagen nach der Vergiftung. Die Kernmessungen wurden im Vergleich mit Kontrolltieren am 1., 2., 3., und 7. Tag im Str. subcorticale und am 2. Tag zusätzlich im Str. labyrinthicum der Nieren durchgeführt. Bei der karyometrischen Analyse der Kernvolumenverteilungskurven kam eine von DAEVES u. BECKEL (23) angegebene Methode zur Anwendung.

Ergebnisse

1. Schädigung:

12 Stunden nach der Vergiftung zeigen die Hauptstückepithelien im Str. labyrinthicum und im Str. subcorticale drei Formen der Schädigung: Koagulationsnekrosen, vakuoläre Degeneration und Dehydratation.
Koagulationsnekrosen gehen häufig mit einer geringen Verkalkung einher und führen nach Abschwemmung des nekrotischen Epithels zu einer Verstopfungsbarriere an der Mark-Rindengrenze, die etwa bis zum 6. Tag besteht.
Die vakuoläre Degeneration beherrscht in Form einer hoch-

gradige Volumenzunahme die Zellveränderungen im Str. subcorticale als Ausdruck einer Hyperhydratation. Dagegen sind die im Str. labyrinthicum auftretenden, vorwiegend kleinen Vakuolen als sog. Expulsionsvakuolen (ALTMANN (1)) anzusehen. Die 3. Formveränderung einer Dehydratation von Kern und Zytoplasma findet sich vorwiegend in Nephren des Str. labyrinthicum als Zeichen einer abgeschwächten Vergiftung. Am schwächsten sind die distalen geraden Hauptstückabschnitte im Str. subcorticale geschädigt in Form einer bevorzugt basalen Vakuolisierung.

2. Wiedererholung:

Die Wiedererholung der nicht irreversibel geschädigten Hauptstückepithelien in beiden Zonen vollzieht sich in einem Zeitraum bis zum 5. Tag unterschiedlich je nach Art und Grad der Schädigung:

Die nach Dehydratation verdichteten Zellen der Hauptstücke des Str. labyrinthicum zeigen eine bis zum 2. Tag ansteigende Einwässerung mit Auftreten von Vakuolen und mit Verschluß der Lumina sowie eine starke Kernvolumenzunahme. Diese Veränderungen sind als Ausdruck einer erhöhten synthetischen Zellaktivität zu werten.
Demgegenüber geht im gleichen Zeitraum die Vakuolisierung im Str. labyrinthicum und im Str. subcorticale zurück. Daneben besteht an diesen Zellen eine hochgradige adaptative Kernpolymorphie (BUCHER), die besonders in Nachbarschaft verkalkter Zylinder entwickelt ist. Die hierbei auftretenden Großkerne dürften vorwiegend Folge endomitotischer Polyploidisierung sein, während "amitoseverdächtige" (BUCHER (7)) Kerne ebenso wie Doppelkerne seltener vorhanden sind. Amitotische Zellteilungen wurden nicht beobachtet.

3. Regeneration:

Die Regeneration der Hauptstückepithelien nach Arsenobenzolschädigung findet vorwiegend durch mitotische Zellteilung statt. Gemessen an den mitotischen Teilungsfiguren ist der Höhepunkt der regeneratorischen Aktivität am 3. Tag. Der Mitosegipfel in den schwächer geschädigten Hauptstücken des Str. labyrinthicum liegt dagegen bereits am 2. Tag.
Gestaltlich sind die Regenerate durch Auftreten flacher Zellen mit hyperchromatischen Kernen gekennzeichnet, die am 4. und 5. Tage im Str. subcorticale die Basalmembran nach Abschwemmung ortsständiger Epithellamellen auskleiden und häufig auch überschüssige Knospen bilden. Das gesamte Kanälchensystem bietet zugleich das Bild einer Nephrohydrose. Am 7. Tag ist der Regenerationsprozeß in allen vorher nekrotisierten Tubulusabschnitten abgeschlossen. Im Grenzbereich zur Zona intermedia finden sich zum gleichen Zeitpunkt starke intratubuläre Zellvermehrungen im Sinne einer sog. "Überschußproliferation" (CAIN u.FAZEKAS (16)). Die Frage nach der Bedeutung eines aus dieser Grenzzone (Indifferenzzone n. STAEMMLER (61)) erfolgenden horizontalen regeneratorischen Zellnachschubes (NOLTENIUS, SCHELLHAS u.OEHLERT (54)) für den Zellersatz vorgeschalteter Tubulusabschnitte kann mit unseren Untersuchungsbefunden nicht beantwortet werden. Wir haben grundsätzlich vielmehr den Eindruck, daß regeneratorischer Ersatz in allen geschädigten Abschnitten stattfindet und eine besondere regeneratorische Zone nicht vorhanden ist.

4. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse:

a) Str. subcorticale: Aus der Kernvolumenverteilungskurve der Hauptstücke lassen sich bei den Kontrolltieren 3 Kollektive isolieren - das Kollektiv der Regelklasse mit ca. 9o % aller Kernvolumina, daneben eben angedeutet Kollektive von "funktionell geschwollenen Kernen" und solchen, deren Chro-

mosomensätze gegenüber denen der Regelklasse verdoppelt sind.
Nach der Vergiftung bleiben diese 3 Kollektive immer neben neu aufgetretenen - Gruppen pyknotischer und höherploider Zellkerne - bestehen. Abweichend von der Verteilung bei den Kontrolltieren kommt es einerseits zu einer anteilsmäßigen Zunahme des Kollektives der "funktionell geschwollenen Kerne" (BENNINGHOFF (3)) als Zeichen erhöhter synthetischer Leistungen sowie der Kerne mit doppelter Ploidiestufe der Regelklasse.
Andererseits läßt sich im zeitlichen Ablauf der Kernvolumengrößenänderungen zunächst infolge plötzlicher Toxineinwirkung eine allgemeine Dehydratation der Hauptstückepithelkerne feststellen, sichtbar in einer Linksverschiebung der drei großen nebeneinanderliegenden Kollektive, deren C-Werte in etwa in ihrem zahlenmäßigen Verhältnis zueinander mit dem der Kontrolltiere übereinstimmen. Während der nachfolgenden allgemeinen Kernschwellung findet eine kontinuierliche Verschiebung der genannten 3 Kollektive nach rechts statt, bis sie größenmäßig über denen der Kontrolltiere liegen. Wiederum sind die Relationen der C-Werte erhalten.
Am 7. Tag wird ähnlich wie unmittelbar nach der Vergiftung ein allgemeiner Kernkollaps sichtbar, diesmal jedoch durch mechanische Alteration infolge Erhöhung des intrarenalen Druckes verursacht.

b) Str. labyrinthicum: Aus der Verteilungskurve der in den Hauptstücken der Kontrollnieren gemessenen Kernvolumina ließen sich das Kollektiv der Regelklasse und ein Kollektiv dehydratisierter Kerne isolieren. Die Entstehung der letzteren Gruppe wird auf mechanische Alteration während der Nierensektion zurückgeführt. Am 2. Tag nach der Vergiftung zeigt die Häufigkeitsverteilungskurve keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber dem Str. subcorticale. Insgesamt sind die Abweichungen von den Kontrolltierkurven quantitativ geringer.

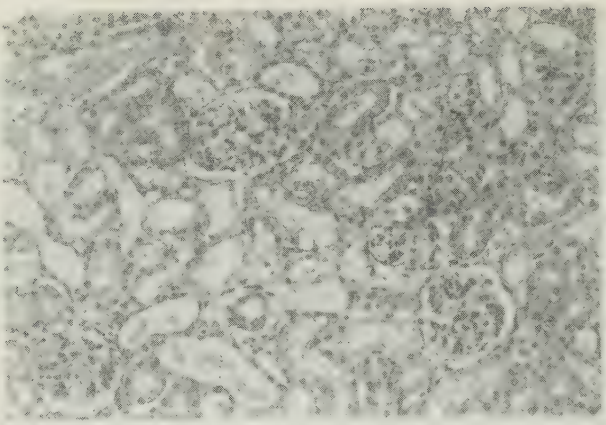


Abb. 1: Übersicht Str. labyrinthicum 12 h nach Vergiftung. Unterschiedlich starke Hauptstückschädigung a) Koagulationsnekrose b) vakuoläre Degeneration c) erhaltene Tubuli
Tier 2o9, PAS, 16ox.

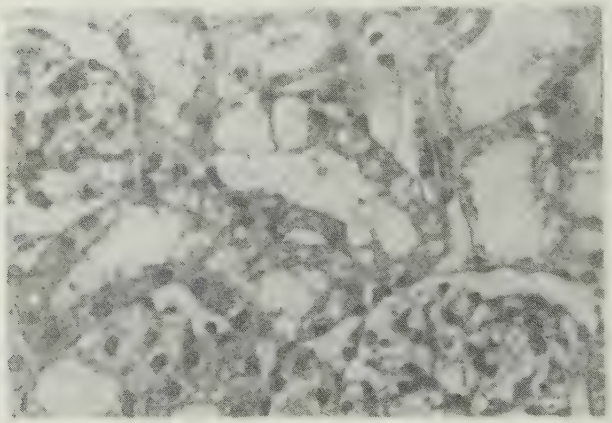


Abb. 1 a: Hauptstückschädigung Str. labyrinthicum 12 h nach Vergiftung. Tubuli mit Koagulationsnekrosen neben vakuolärer Degeneration und dehydrierte Tubuli mit kleinen Vakuolen.
Tier 2o9, PAS, 4oox.

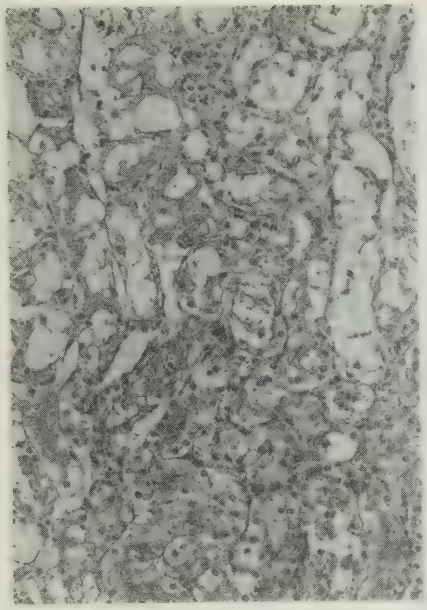


Abb. 2: Übersicht Str. subcorticale 12 h nach Vergiftung. Im oberen Bildanteil nekrotische und vakuolär degenerierte Tubuli, im unteren Bildteil distaler gerader Abschnitt mit schwächerer Schädigung.
Tier 21o, PAS, 16ox.

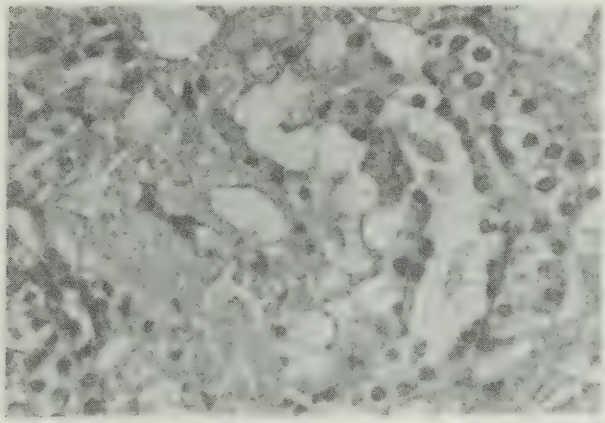


Abb. 2 a: Str. subcorticale 12 h nach Vergiftung. Koagulationsnekrosen und hochgradige blasige Degeneration der geraden Hauptstücke mit Zerreissung von Zellmembranen und Kernpyknosen.
Tier 2o9, PAS, 4oox.

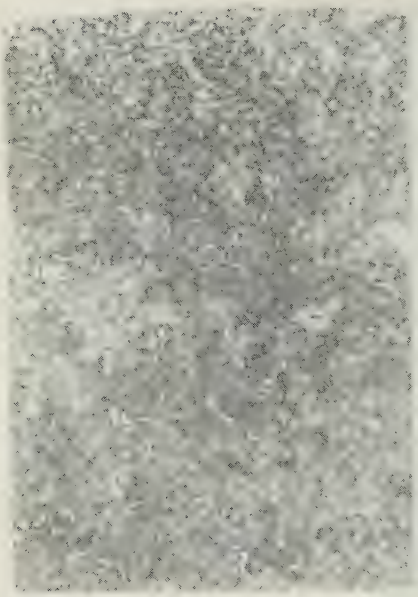


Abb. 3: Übersicht 48 h nach Vergiftung. Breite Verstopfungsbarriere im Str. subcorticale durch abgeschwemmte nekrotische Epithelzylinder. Tier 215, PAS, 63x.

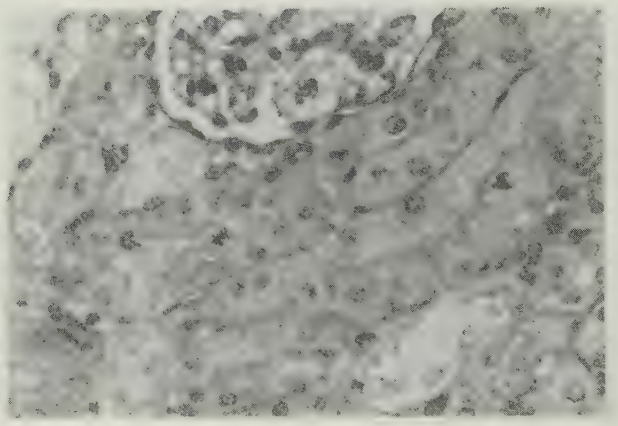


Abb. 4: Str. labyrinthicum 48 h nach Vergiftung. Erhaltene Hauptstücke mit hochgradiger funktioneller Kern- und Zellschwellung, hyaliner Tropfenbildung und multiplen Mitosen.
Tier 225, PAS, 400x.

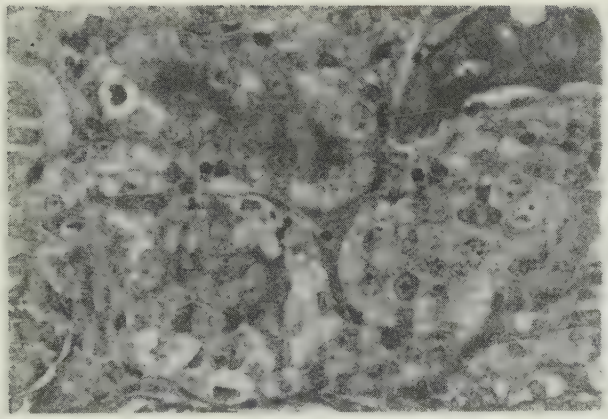


Abb. 5: Str. subcorticale 3. Tag nach Vergiftung. Höchstgradige diffuse und vakuolige Zellschwellung und Kernpolymorphie, zentrale nekrotische Epithelzylinder. Tier 22o, PAS, 4oox.

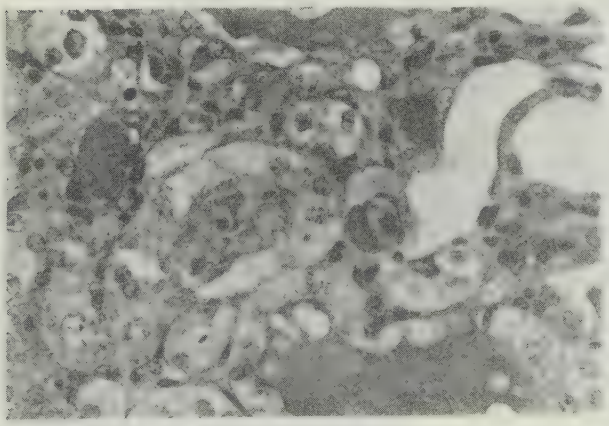


Abb. 6: Str. subcorticale 3. Tag nach Vergiftung. Hochgradige Zellschwellung der Hauptstückepithelien, Kernpolymorphie mit amitoseverdächtigen Kernformen (Mitte und links). Tier 24o, PAS, 4oox.

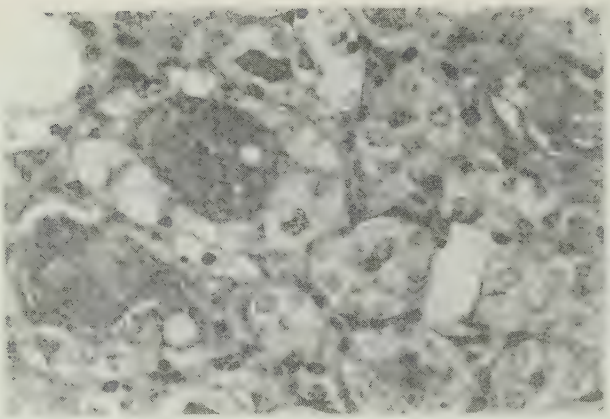


Abb. 7: Str. subcorticale 3 Tage nach Vergiftung. Hochgradige diffuse und vakuoläre Zellschwellung, nekrotische Epithelzylinder, Kernpolymorphie mit endomitoseverdächtiger Kernform (Bildmitte).
Tier 24o, PAS, 4oox.

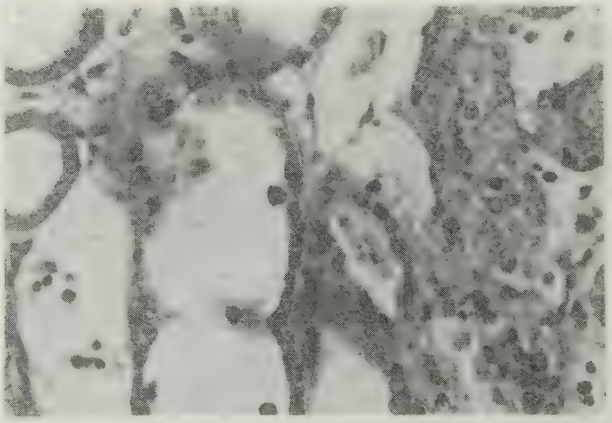


Abb. 8: Str. subcorticale 5 Tage nach Vergiftung. Dilatierte Tubuli mit flachem Epithel, polypöser Knospung und Abschwemmungstendenz. Daneben pfropfartig obturierte Hauptstücke mit chromatindichten Kernen.
Tier 255, PAS, 4oox.

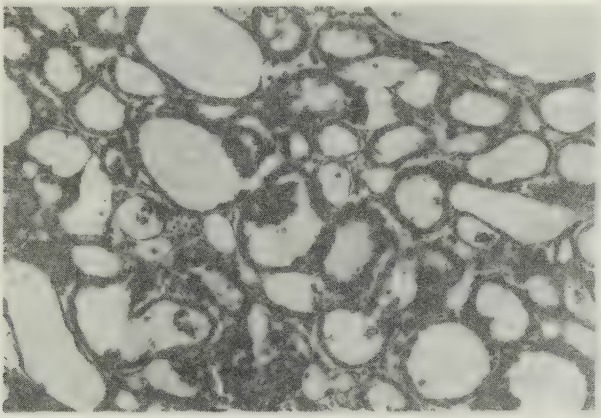


Abb. 9: Str. subcorticale 7 Tage nach Vergiftung. Dilatierte Tubuli mit flachem, teilweise zweizeilig überschichtetem Epithel und mit polypöser Knospenbildung, Abschwemmungstendenz.
Tier 26o, PAS, 16ox.

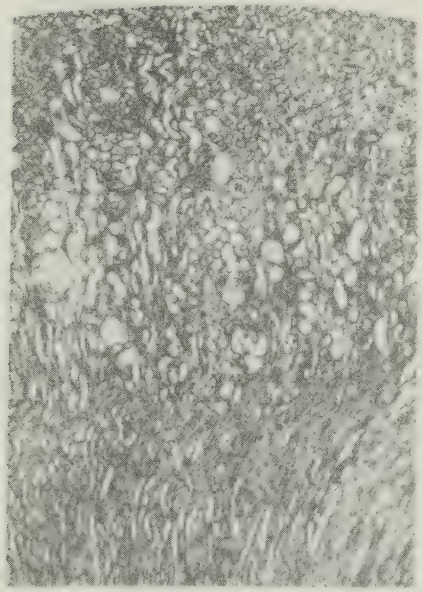


Abb. 1o:
Übersicht 7 Tage nach Vergiftung. Ausgeprägte Nephrohydrose der Rinde.
Tier 258, PAS, 25x.

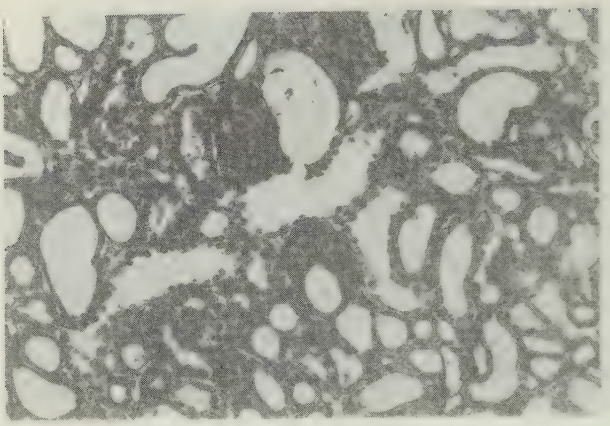


Abb. 11: Str. subcorticale 7 Tage nach Vergiftung. Nephrohydrose der Hauptstücke mit kubischen Epithelsäumen und mit Bildung kleiner Knospen, daneben noch Tubuli mit pfropfartiger zelliger Proliferation.
Tier 258, PAS, 16ox.

Schematische Zeichnung des Mikroplanimeters

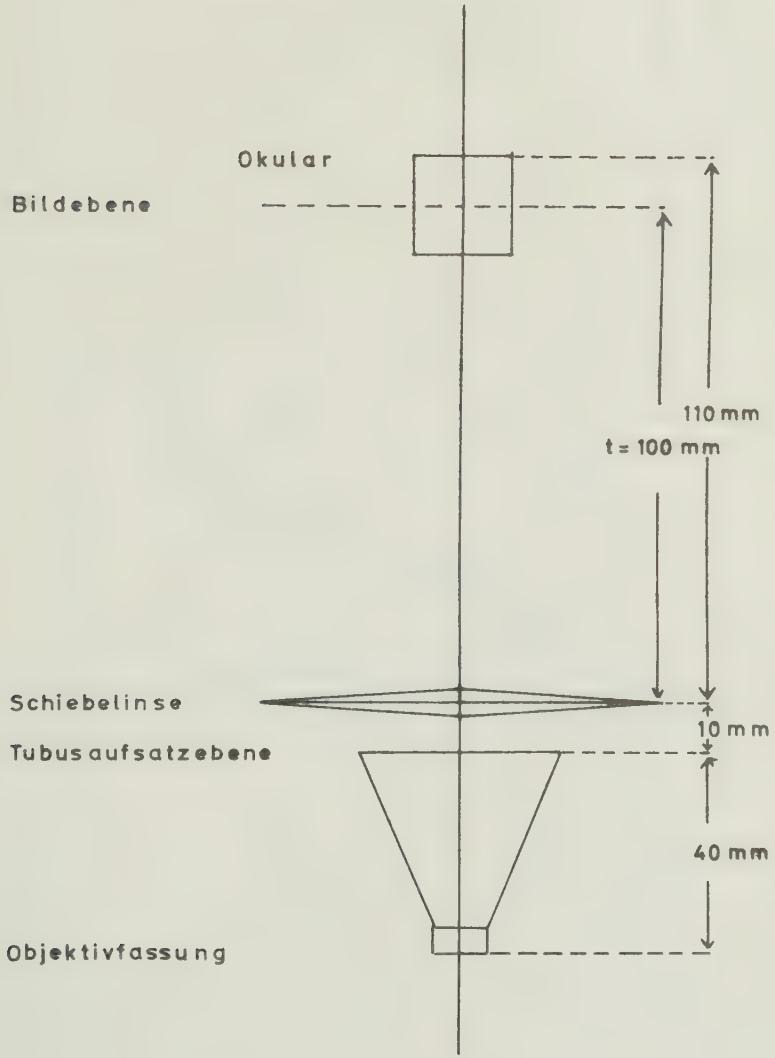


Abb. 12

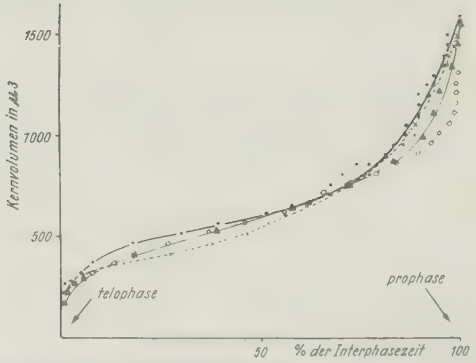


Abb. 98. Interphasische Zunahme des Kernvolumens im Wurzelmeristem von Vicia faba. (Aus J. Woodard und Mitarb.: J. Biophys. Biochem. Cytol. *9* [1961], 445-462.)

Abb. 13

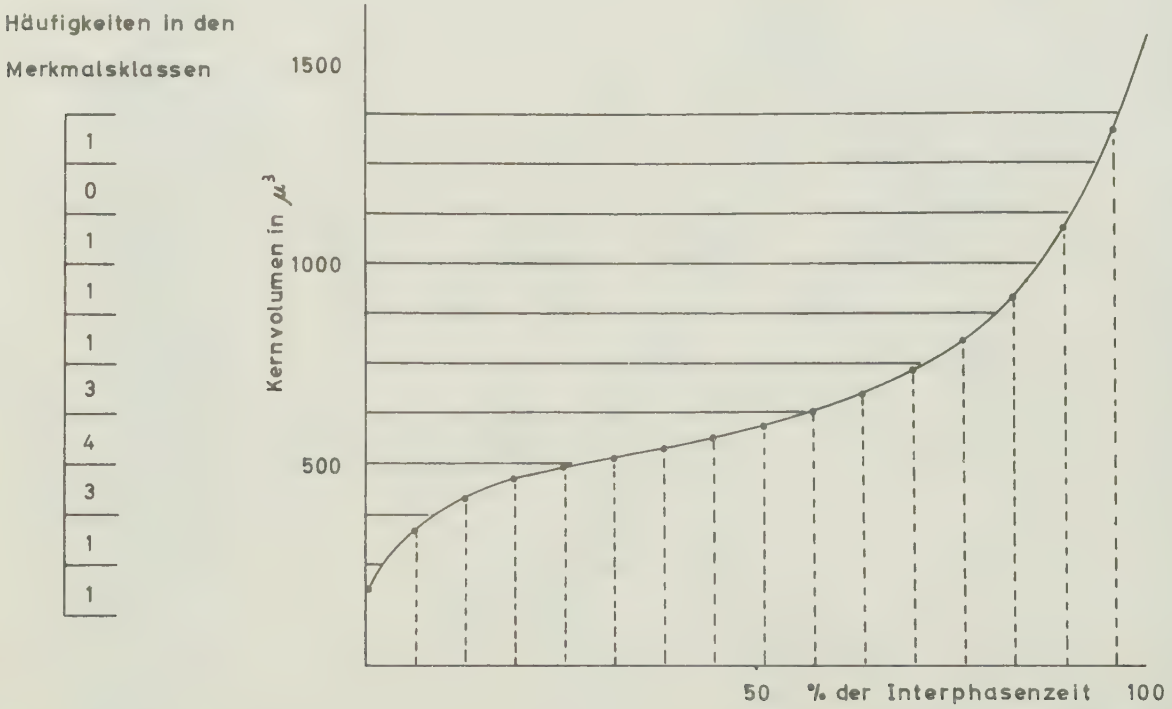

Häufigkeiten in den
Merkmalsklassen
1
0
1
1
1
3
4
3
1
1
1500
1000
500
Kernvolumen in μ^3
50
% der Interphasenzeit
100

Abb. 14

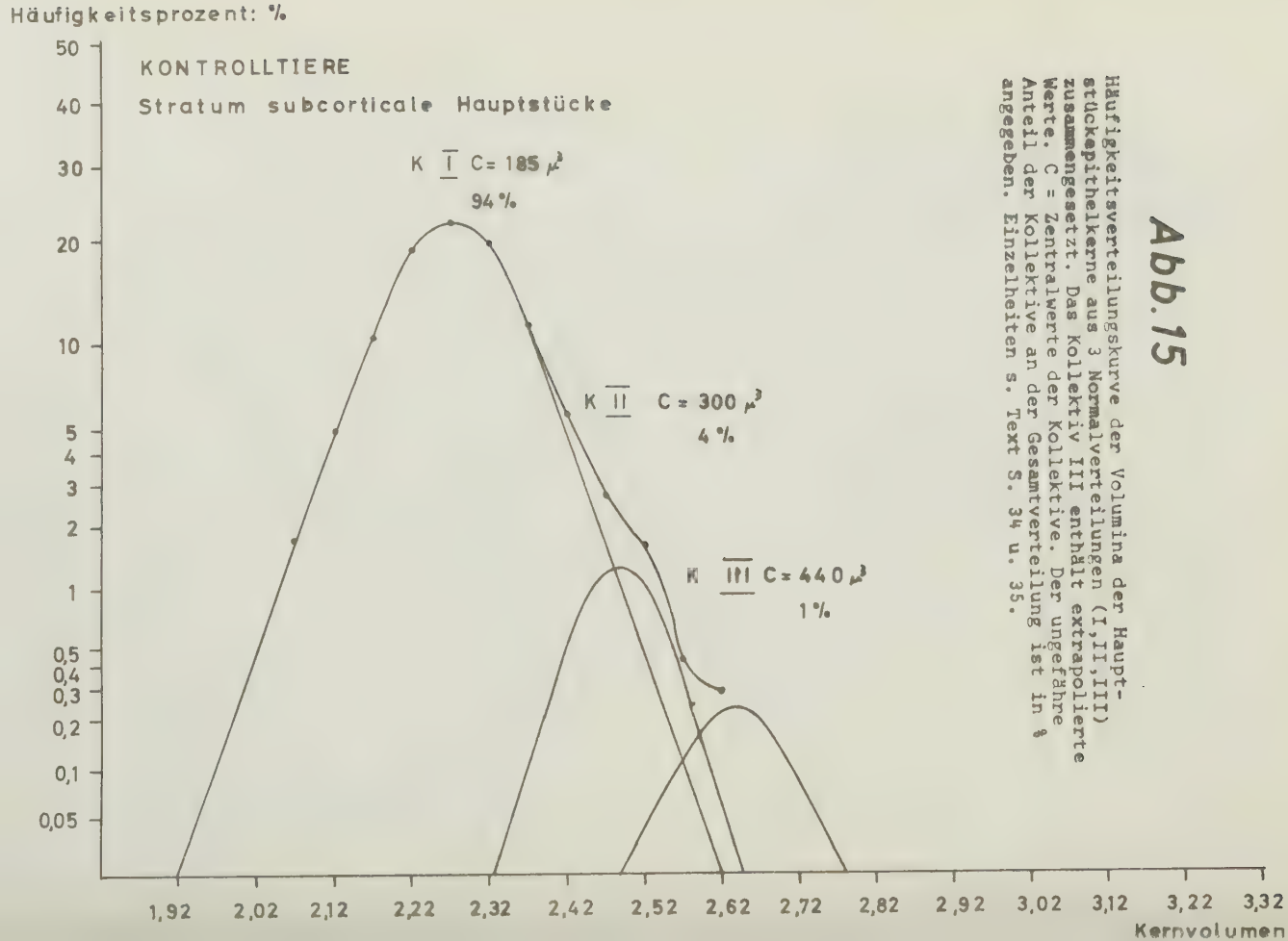


Abb. 15

Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 3 Normalverteilungen (I,II,III) zusammengesetzt. Das Kollektiv III enthält extrapolierte Werte. C = Zentralwerte der Kollektive. Der ungefähre Anteil der Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben. Einzelheiten s. Text S. 34 u. 35.

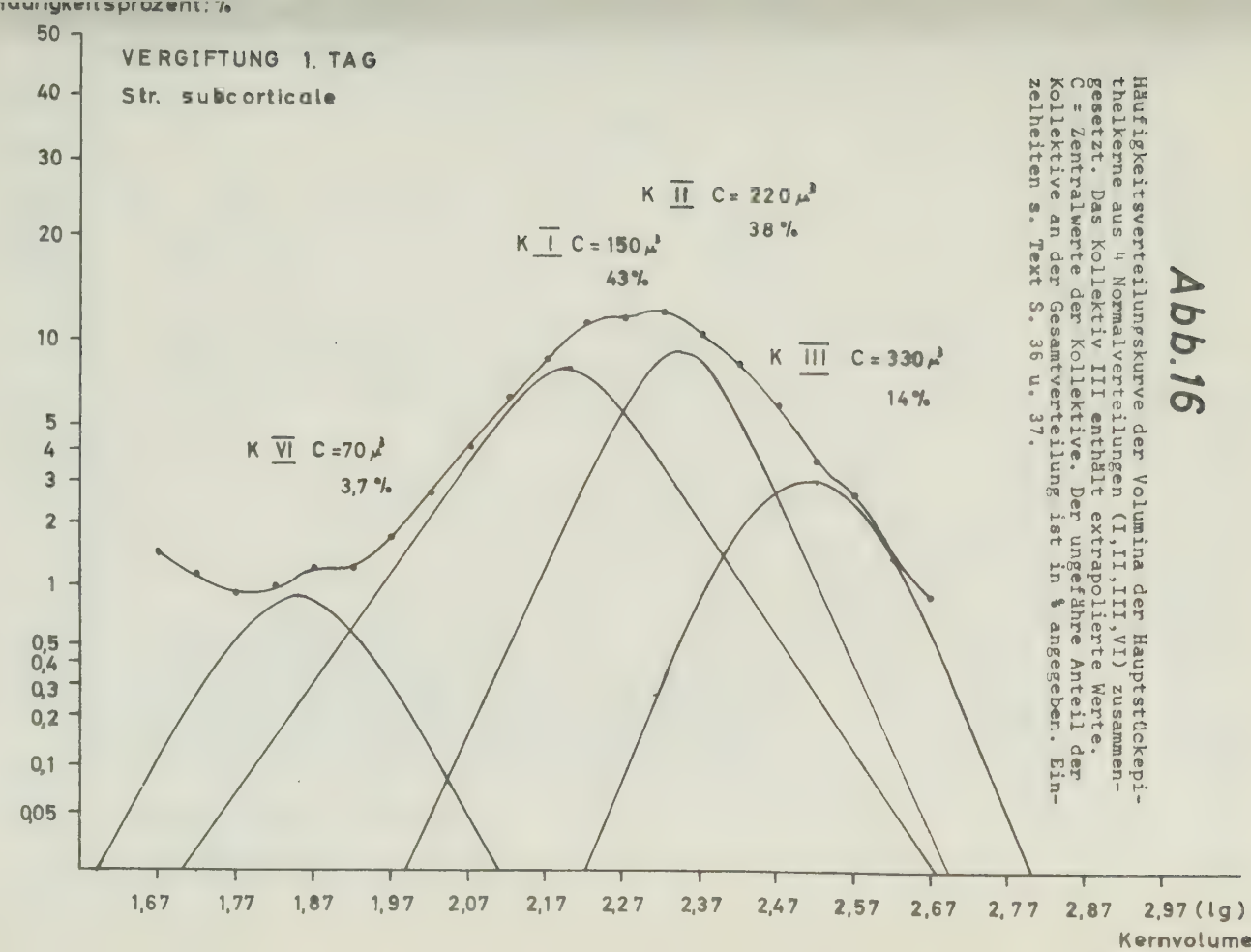
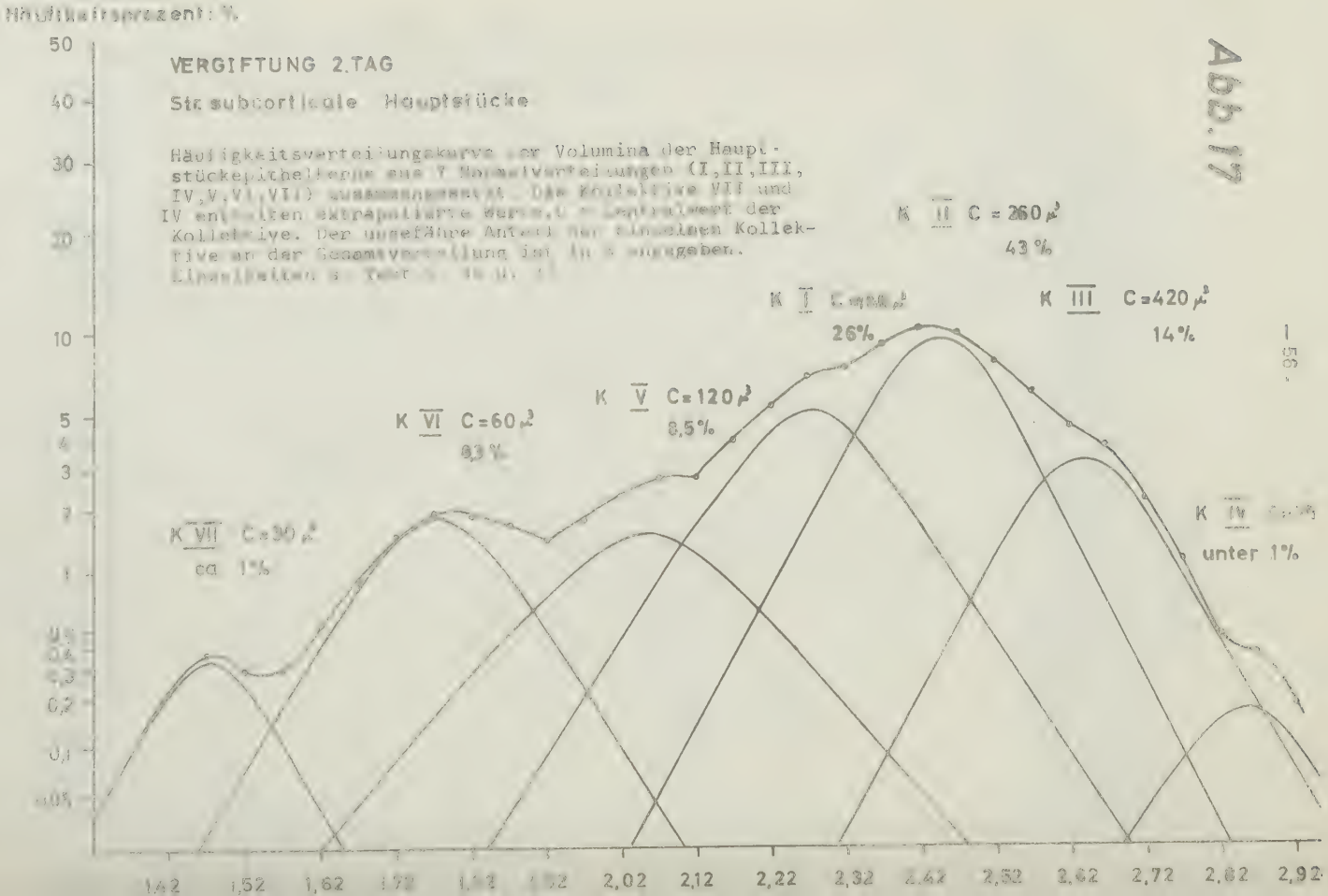


Abb.16

Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 4 Normalverteilungen (I,II,III,VI) zusammengesetzt. Das Kollektiv III enthält extrapolierte Werte. C = Zentralwerte der Kollektive. Der ungefähre Anteil der Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben. Einzelheiten s. Text S. 36 u. 37.


Häufigkeitsprozent: %
50
40
30
20
10
5
4
3
2
1
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,05
VERGIFTUNG 2.TAG
Str. subcorticale Hauptstücke
Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 7 Normalverteilungen (I,II,III, IV,V,VI,VII) zusammengesetzt. Die Kollektive VII und IV entstalten extrapolierte Kurven. C = Centralwert der Kollektive. Der ungefähre Anteil der einzelnen Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben.
Einzelheiten s. Text S. 16 u. 17
K VII C=30 µ³
ca. 1%
K VI C=60 µ³
8,3 %
K V C=120 µ³
8,5%
K I C=180 µ³
26%
K II C = 260 µ³
43 %
K III C=420 µ³
14%
K IV
unter 1%
1,42
1,52
1,62
1,72
1,82
1,92
2,02
2,12
2,22
2,32
2,42
2,52
2,62
2,72
2,82
2,92
Abb. 17

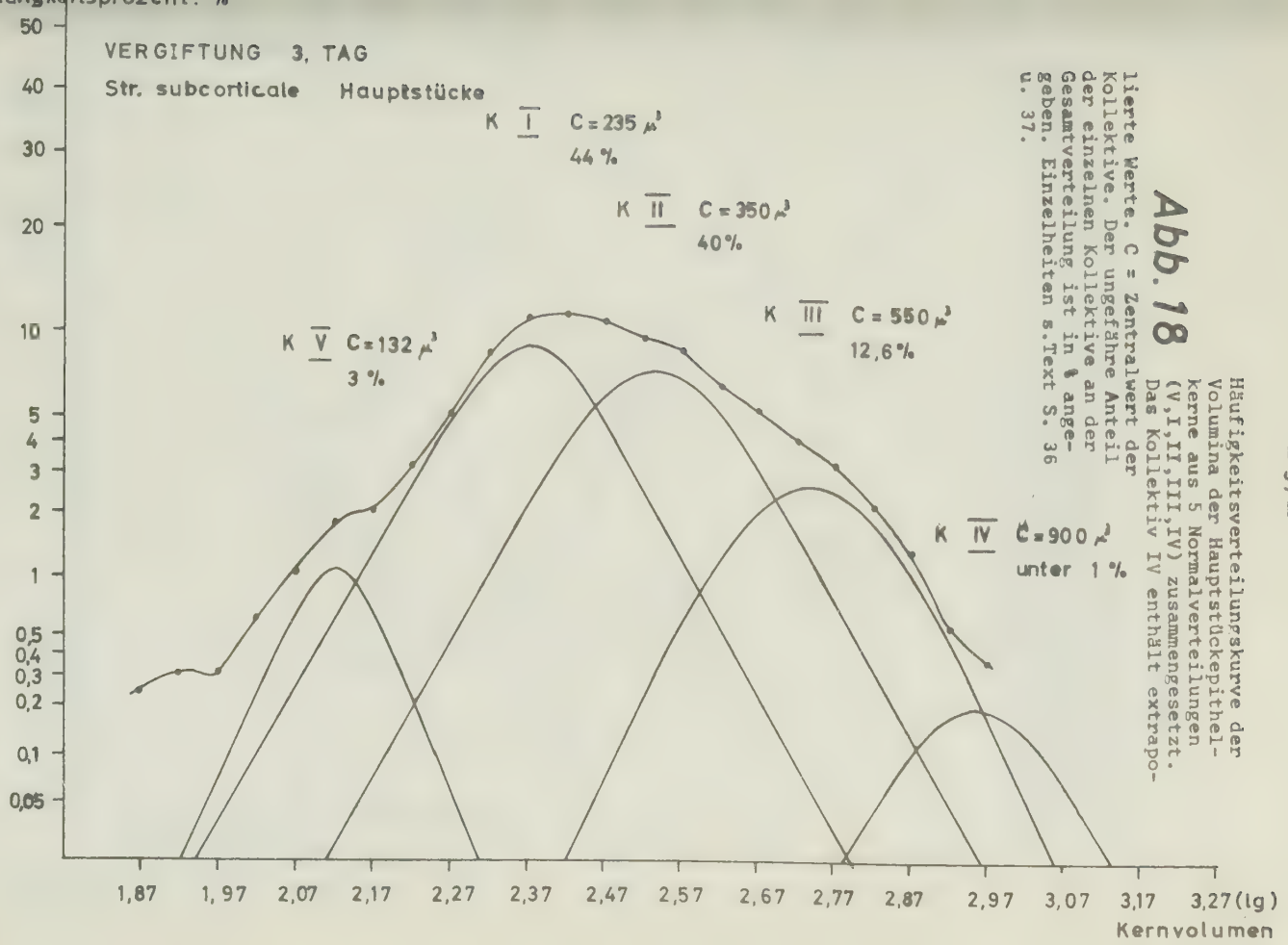
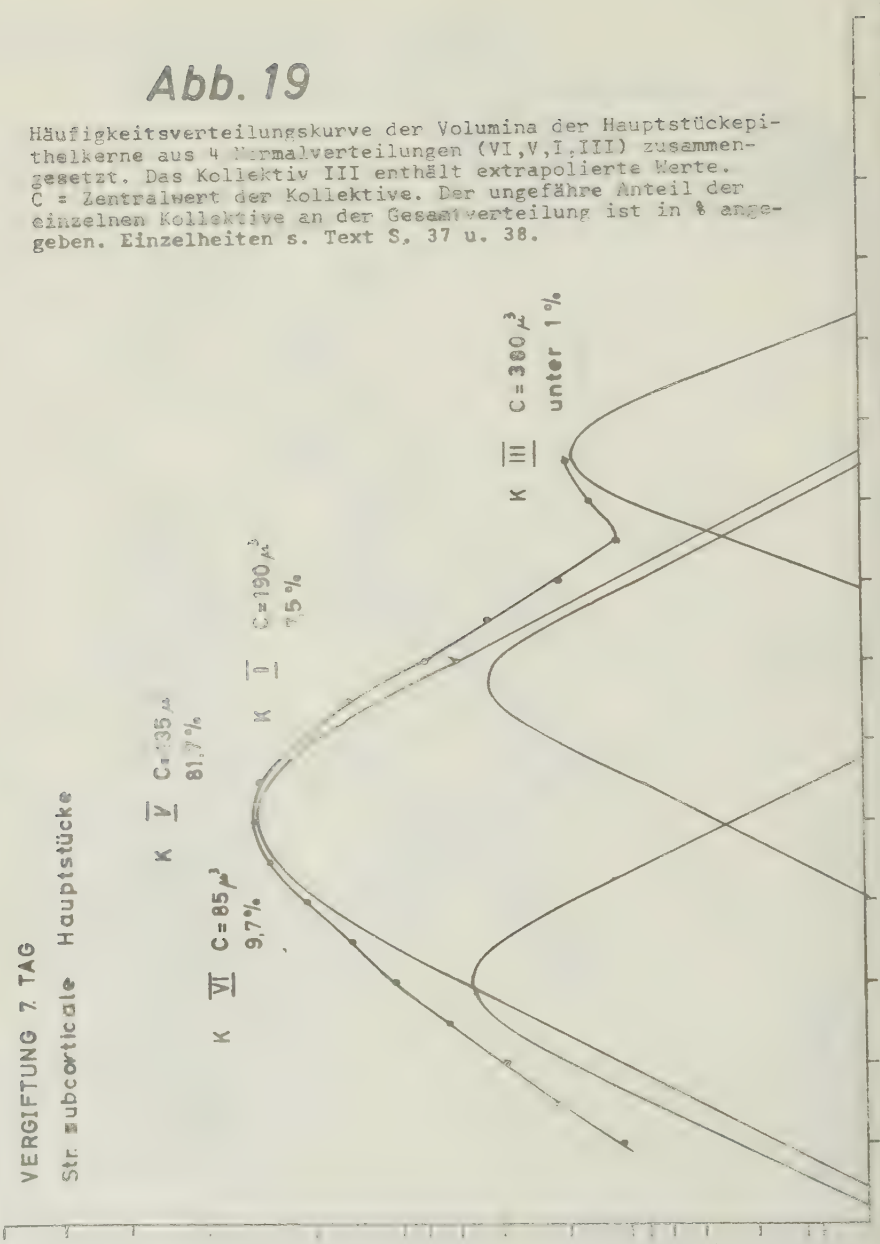
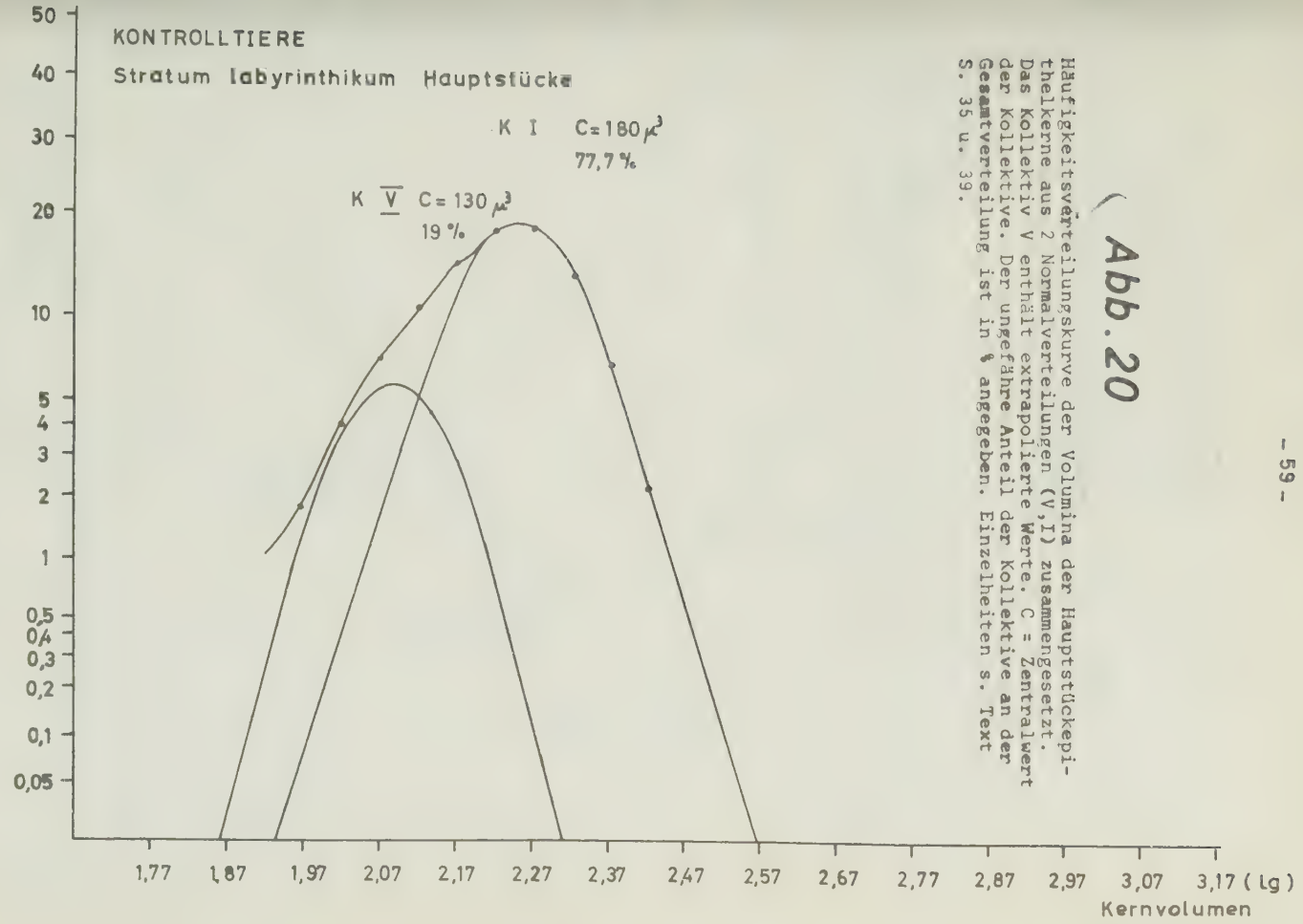


Abb. 18 Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 5 Normalverteilungen (V,I,II,III,IV) zusammengesetzt. Das Kollektiv IV enthält extrapolierte Werte. C = Zentralwert der Kollektive. Der ungefähre Anteil der einzelnen Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben. Einzelheiten s. Text S. 36 u. 37.

Abb. 19

Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 4 Normalverteilungen (VI,V,I,III) zusammengesetzt. Das Kollektiv III enthält extrapolierte Werte. C = Zentralwert der Kollektive. Der ungefähre Anteil der einzelnen Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben. Einzelheiten s. Text S. 37 u. 38.





(Abb. 20

Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 2 Normalverteilungen (V,I) zusammengesetzt. Das Kollektiv V enthält extrapolierte Werte. C = Zentralwert der Kollektive. Der ungefähre Anteil der Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben. Einzelheiten s. Text S. 35 u. 39.

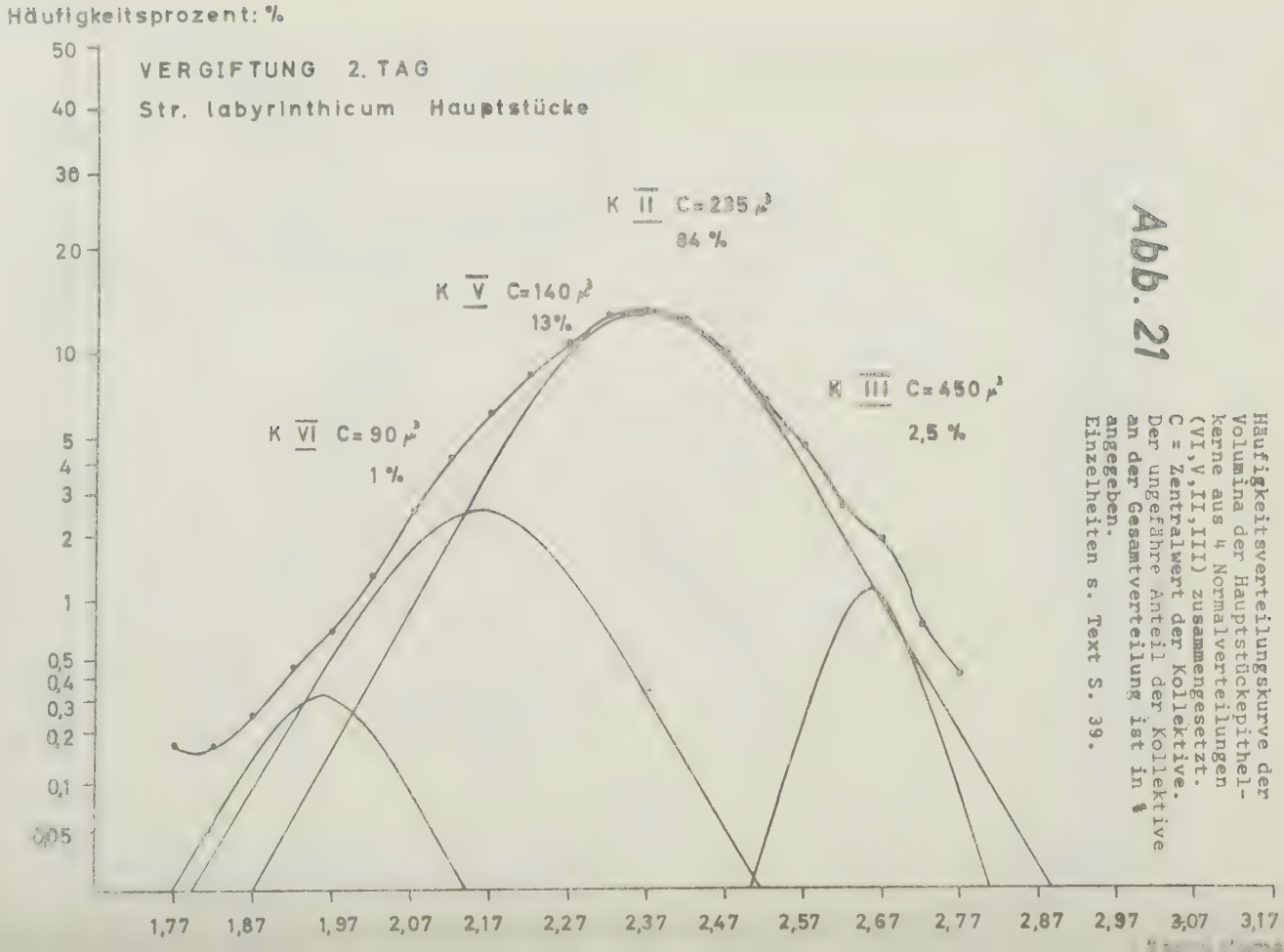


Abb. 21

Häufigkeitsverteilungskurve der Volumina der Hauptstückepithelkerne aus 4 Normalverteilungen (VI,V,II,III) zusammengesetzt. C = Zentralwert der Kollektive. Der ungefähre Anteil der Kollektive an der Gesamtverteilung ist in % angegeben. Einzelheiten s. Text S. 39.

Tabelle I

Mitosenzählung

Tag	I	II	III	IV	V
Str. labyrinthicum	1	181	172	88	84
Str. subcorticale	1	114	408	128	64

Erläuterungen s. Text S. 29.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1.) ALTMANN, H.W. — Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. Hdb.der Allgem.Patholgie II/1,419-568

2.) BECKER, V. und D.NEUBERT — Über die Entstehung der hydropisch-vakuolären Zellentartung. Beitr.path.Anat. 12o, 319-354 (1959)

3.) BENNINGHOFF, A. — Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. Anat.Nachr. 1, 5o-52 (1949)

4.) BERGSTRAND, A.,L.FRIBERG, L.MENDEL and E.ODEBLAAD — Studies on the excretion of mercury in the kidneys. Acta path.microbiol.scand. 51, 115-117 (1961)

5.) BRADE, W., H.HERKEN und H.J.MERKER — Schädigung und Regeneration renaler Tubuluszellen nach Folsäuregabe. Nauyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. exp.Path. 262, 228-25o (1968)

6.) BROCK, N.,H.DUCKREY und H.HERKEN — Stoffwechsel des geschädigten Gewebes (nach Untersuchungen am Seeigel). Arch.exp.Path. 188, 436 (1938)

7.) BUCHER, O. — Zum Problem der Amitose. Handbuch der Allgemeinen Pathologie II/2, Der Zellkern I, 626-7oo

8.) BUCHER, O. — Gibt es eine Amitose? Z.mikrosk.anat.Forsch. 64, 1oo (1958a)

9.) BUCHER, O. und Cl.GAILLOUD — Zum Verhalten der Zellkerne bei verschiedenen Funktionszuständen der Nierenkanälchen. Bull.schweiz.Akad.med.Wiss. 14, 254-272 (1958)

1o.) BUCHER, O. und R.GATTIKER — Karyometrische Untersuchungen an Gewebekulturen. Z.Zellforschung 37, 56 (1952)

11.) BÜCHNER, F., W.OEHLERT und H.NOLTENIUS — DNS, RNS und Protein bei der Regeneration und Kanzerisierung im Experiment. Dtsch.med.Wschr. 88, 2277 (1963)

12.) CAESAR, R. — Die Bedeutung der Lysosomen für die formale Genese der Viomycinnephrose. Verh.Dtsch.Ges.Path. 49, 157-161 (1965)

13.) CAIN, H. — Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere. Verh.Dtsch.Ges.Path.45, 155-157 (1961)

14.) CAIN, H. und G.EISENBACH — Vergleichende funktionelle und morphologische Untersuchungen an der Rattenniere nach Dinitrophenolgabe und nach temporärer Nierenischämie. Verh.Dtsch.Ges.Path. 52, 274-281 (Würzburg 1968)

15.) CAIN,H. und St.FAZEKAS — Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. 1. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung. Virchows Arch.path.Anat. 336, 389-417 (1963)

16.) CAIN, H. und St.FAZEKAS — Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. 2. Die Restitutionsvorgänge an den Tubuli. Virchows Arch.path.Anat. 337, 33-52 (1963)

17.) CAIN, H., St.FAZEKAS und W.ROSS — Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. 3. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse des "bunten Kernmusters" während der Regeneration. Virchows Arch.path.Anat. 337, 53-64 (1963)

18.) CAIN, H. und GERSTENKORN — Karyologische, karyometrische und histochemische Studien über Zelltod und Nekrose im Leberimplantat der Ratte. Beitr.path.Anat.126, 426-453 (1962)

19.) CASPERSSON,T, FREDRIKSSON und THORSSON — A Mikroplanimeter for measurement of endonuclear structures. Hereditas (Lund) 39, 2o1 (1953)

2o.) CLARA, M. — Untersuchungen über Wachstum und Regeneration der Nierenepithelien. Z.Anat. 1o4, 1o4-132 (1935)

21.) CUPPAGE, F.E., N.CUNNINGHAM and A.TATE — Nucleic synthesis in the regenrating nephron following injury with mercuric chloride. Lab.Invest. 21, 449-457 (1969)

22.) CUPPAGE, F.E. and A. TATE — Repair of the nephron in acut renal failure. Comparative regeneration following various forms of acute tubular injury. Path.et.microbiol.(Basel) 32, 327-344 (1968)

23.) DAEVES, K. und A.BECKEL — Großzahlenmethodik und Häufigkeitsanalyse. Weinheim 1958

24.) DAVID, H. — Physiologische und pathologische Modifikationen der submikroskopischen Kernstruktur. Z.mikr.-anat.Forschg. 71, 412-456, 526-586 (1964)

25.) DAVID, H. — Elektronenmikroskopische Befunde bei der dioxanbedingten Nephrose der Rattenniere Beitr.path.Anat. 13o, 187-211 (1964)

26.) DEIMLING, O.V.,I.BAUSCH und R.ROSSNER — Hormonabhängige Enzymverteilung in Geweben. 12. Geschlechts- und zyklusbedingte Unterschiede der Kerngrößen in den Hauptstücken der Rattenniere. Histochemie 12, 165-174 (1967)

27.) DOERR,W., V.BECKER und L.K.GÖRTTLER — Schädigungsstoffwechsel und morphologische Äquivalente. Dtsch.med.Wschr.84, 317-32o (1959)

28.) GEITLER, L. — Das Wachstum des Zellkerns in tierischen und pflanzlichen Geweben. Ergebn.Biol. 18, 1 (1941)

29.) GEITLER, L. — Karyologische Anatomie
Scientia (Milano) 87, 236 (1952)

3o.) GRITZKA, Th.L. and B.F.TRUMP — Renal tubular lesions caused by mercuric chloride. Electronmikroskopic observation: Degeneration of the pars recta.
Amer.J.Path. 52, 1225-1277 (1968)

31.) GRUNDMANN, E. — Allgemeine Cytologie
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1964

32.) GRUNDMANN, E. und G.BACH — Amitosen, Endomitosen und Mitosen nach partieller Hepatektomie.
Beitr.path.Anat. 123,144-172 (196o)

33.) HERTWIG, G. — Abweichungen vom Verdoppelungswachstum der Zellkerne und ihre Deutung.
Anat.Anz. 87 (Erg.Bd.), 65 (1939)

34.) HERTWIG, G. — Der volumetrische Nachweis von Verdoppelungs- und Zwischenklassen in den Zellkernen des ZNS des Menschen.
Z.mikrosk.-anat.Forsch.51, 87 (1945)

35.) HINTZSCHE, E. — Statistische Probleme aus der Korngrößenforschung.
Experientia (Basel) 1, 1o3 (1945)

36.) HOLGERSEN, O.,F.GLOOR, P.H.ROHR und J.TORHORST — Frühveränderungen an der proximalen Tubuluszelle der Rattenniere nach Sublimatvergiftung.
Virchows Arch.Abt.B. 3,324-338 (1969)

37.) HOLLE, G.,R.BURKHARDT, S.ARNDT und M.BLÖDORN — Über manometrische, histochemische, histologische und phasenoptische Befunde bei ischämischer Hypoxydose.
Virchows Arch.path.Anat. 327, 15o-2o5 (1955)

38.) HÜBNER, G. — Die feinstrukturellen Grundlagen der sog. zellulären Degeneration.
Med.Welt, N.F. 19, 1-6 u.Bilder 31-37 (1968)

39.) HÜBNER,K. und P.KEMPF — Histoautoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese der Nieren nach Sublimatvergiftung.
Med.Welt, N.F. 19, 2867-2871 (1968)

40.) JACOBJ, W. — Die Zellkerngrößen beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Cytologie. Z.mikrosk.-anat.Forsch.38, 161 (1935)

41.) KEMMER, Ch., K.D.KUNZE und W.R.HERRMANN — Das elektronenoptische Bild der Rattenniere nach oraler Applikation von 2,4-Dinitrophenol (DNP) Frankf.Z.Path. 77, 83-97 (1967)

42.) KOHAUT, A. — Zur graphischen Analyse von Häufigkeitsverteilungen. Z.Naturforschung 3 b, 95-99 (1948)

43.) KRANTZ, H. — Die Kerngröße und ihre Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren. Z.Zellforschg. 35, 425 (1951)

44.) KRIZ, W. — Histophysiologische Untersuchungen an der Rattenniere bei Sublimatvergiftung. Z.Zellforschg. 57, 914-952 (1962)

45.) KULENKAMPFF, H. und W. KOLB — Die Tageszeit von Tierversuchen und ihre Bedeutung für karyometrische Untersuchungen. Z.Anat.u.Entw.-G.122, 121-126 (196o)

46.) LAPP,H. und K.SCHAFFE — Morphologische, histochemische und Speicherungsuntersuchungen über den Verlauf der Sublimatnephrose bei der Ratte. Beitr.path.Anat. 123, 77-1oo (196o)

47.) LELLAND, J. and RATHER — The significance of nuclear size in the physiological and pathological processes. Erg.allg.Path.path.Anat.38, 127-194 (1958)

48.) MASON, A.D.,P.E.TESCHAU und E.E.MUIRHAD — Studien zum akuten Nierenversagen.
1. J.surg.Res.3, 43o-441 (1963)
2. " " " 3, 442-449 (1963)
3. " " " 3, 45o-546 (1963)

49.) MATTHES, H. — Arsenobenzolvergiftung der Rattenniere und ihre therapeutische Beeinflussung durch Siccazell und Proheparapplikation. Inaugural-Dissertation 1966 Berlin F.U.

5o.) MEYER, D.
Über karyometrische Befunde beim akuten Nierenversagen.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 47, 342 (1963)

51.) MEYER, D.
Über das Verhalten von Zellkerngrößen von Nieren mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen, vergleichende Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe.
Frankf.Z.Path. 73, 583-597 (1964)

52.) MÖLBERT,E., D.HUHN und F.BÜCHNER
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Tubulusepithel der Niere sublimatvergifteter Ratten.
Beitr.path.Anat.129, 222-246 (1964)

53.) MÜLLER, E.
Der Zelltod
Handb.der allg.Pathologie II/1: Das Cytoplasma, 613-676
Springer-Verlag

54.) NOLTENIUS, H.,H.SCHELLHAS und W.OEHLERT
Histoautoradiographische Untersuchungen mit H3-Thymidin der Tubuluszellregeneration nach akuter Sublimatvergiftung von Ratten.
Beitr.path.Anat.129, 9o (1963)

55.) OEHLERT,W. und B.SCHULTZE
Die Kerngröße als Ausdruck der synthetischen Aktivität des Kernes.
Beitr.path.Anat. 123, 1o1 (196o)

56.) PFUHL, W.
Die mitotischen Teilungen der Leberzellen im Zusammenhang mit den allgemeinen Fragen über Mitose und Amitose.
Z.Anat. 1o9, 99-133 (1942)

57.) POLSTER, Chr.
Karyometrische und karyologische Untersuchungen an den Hauptstückepithelien der Rattenniere bei experimenteller Eiweißnephrose.
Virch.Arch. 332, 42o-43o (1959)

58.) ROLLHÄUSER, H.
Histologische und cytologische Untersuchungen über den Mechanismus der tubulären Farbstoffausscheidung in der Rattenniere.
Z.Zellforschung 46, 52 (1957)

59.) ROLLHÄUSER, H.
Untersuchungen über den örtlichen und zeitlichen Ablauf der Phenolrotausscheidung in den Tubuli der unbeeinflußten Rattenniere.
Z.Zellforschung 51, 348 (1960)

60.) ROTTER, W., H.Lapp und K.W. ZIMMERMANN
Pathogenese und morphologisches Substrat des akuten Nierenversagens und seine Erholungszeit.
Dtsch.med.Wschr. 87, 669 (1962)

61.) STAEMMLER, M.
Die akuten Nephrosen.
1. Mitteilung: Die Sublimatnephrose.
Virchows Arch.path.Anat.328, 1-17 (1956)

62.) STAEMMLER, M. und B.KARHOFF
Die akuten Nephrosen.
2. Mitteilung: Nierenschäden durch Antibiotica.
Virchows Arch.path.Anat. 328, 481-502 (1956)

63.) STÖCKER, E.
Autoradiographische Untersuchungen zur Deutung der funktionellen Kernschwellung nach Fütterung von Thiocetamid.
Z.Zellforschung 62, 80-97 (1964)

64.) STÖCKER, E.
Der Proliferationsmechanismus in der Niere und Leber.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 50, 53 (1966)

65.) STÖCKER, E., W.MAURER und H.W.ALTMANN
Autoradiographische Untersuchungen der Eiweiß- und RNS-Synthese mit H3-Leucin und H3-Cytidin zur Deutung der funktionellen Kernschwellung während des Funktionsformwechsels im exokrinen Pankreas.
Klin.Wschr. 39, 926-927 (1961)

66.) TAUGNER, R., K.zum WINKEL und J.IRAVANI
Zur Lokalisation der Sublimatanreicherung in der Rattenniere.
Virchows Arch.path.Anat. 340, 369-383 (1966)

67.) THOENES, W.
Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion.
Klin.Wschr. 39, 504-518, 827-839 (1961)

68.) THOENES, W. Feinstruktur des normalen und funktionsgestörten Nephron. Verh.Dtsch.Ges.Path. 49, 14-16 (1965)

69.) TSCHERNAK-WOESS, E. Endomitose Handb.der allg.Pathologie II/2 Der Zellkern II, 569-62o

7o.) VOSS, H. Wie kommt die mehrgipfelige Variationskurve der Kerngröße zustande? Anat.Anz. 96, 237 (1948)

71.) WALTHER, D. Ein Beitrag zur Insuffizienz der proximalen Nierentubuli und zur Deutung der Nephrohydrose Münch.med.Wschr. 1o5, 137o (1963)

72.) WALTHER, D. und W.SCHOEPPE Einfluß des intratubulären Druckes auf die Tubulusweite unter normalen und pathologischen Bedingungen. Klin.Wschr. 43, 1o92-1o94 (1965)

73.) WESSEL, W.,G.GEORGSSON und I.SEGSCHNEIDER Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Weg und Wirkung hochdosierter Sublimats nach Injektion in die Art.renalis. Virchows Arch. Abt.B 3, 88-116 (1969)

74.) ZIMMERMANN, K.W. Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. Z.mikr.-anat.Forschung 18, 52o-537 (1929)

Herrn Priv.-Doz.Dr.med.C.J. L ü d e r s ,
Dirig.Arzt des Pathologischen Institutes am
Städtischen Wenckebach-Krankenhaus Berlin-Tempelhof, danke ich für die Überlassung dieser Arbeit,
seine vielseitigen Anregungen und freundliche
Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 12.7.1941 in Kriensdorf im Sudetenland als Sohn eines Maurers geboren. Nach der Umsiedlung in das Gebiet der späteren DDR Grundschulbesuch von 1948 bis 1956 in Mellenthin, anschließend von 1956 bis 196o Besuch der Oberschule in Wolgast mit Ablegung des Abiturs. Von 196o bis 1961 war ich im Rahmen des Praktischen Jahres als Arbeiter tätig. 1961 erfolgte die Übersiedlung nach Westberlin mit erneutem Oberschulbesuch und Abitur 1962.
Vom Herbst 1962 bis zum Frühjahr 1969 studierte ich Medizin an der FU Berlin (Staatsexamen März 1966, Prädikat "gut").

Die Ausbildung als Medizinalassistent erfolgte an folgenden Kliniken:
Landesnervenklinik Berlin (Dir.: Prof.Bredemann) 3 Monate,
Pathologisches Institut des Städt.Wenckebach-Krankenhauses (Dirig.Arzt Dr. Lüders) 9 Monate,
I.Innere Klinik des Städt.Krankenhauses Moabit (Chefarzt Prof.Bayer) 4 Monate,
Chirurgische Abtlg. des Städt.Wenckebach-Krankenhauses (Chefarzt Dr. Kussin) 4 Monate.

Die Approbation erlangte ich mit Wirkung des 1.2.1971. Von diesem Zeitpunkt bis zum 1.2.1972 war ich als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Städt.Wenckebach-Krankenhauses (Dirig.Arzt Priv.-Doz.Dr.Lüders) und vom 1.2.1972 bis zum 31.8.1972 im Sozialpsychiatrischen Dienst im Gesundheitsamt Wedding beschäftigt.

Seit dem 1.9.1972 arbeite ich auf der Neurolog.Abteilung des Städt.Wenckebach-Krankenhauses (Chefarzt Dr.Malchin).